Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwab

ERFAHRUNGEN MIT DEM ANGIOTENSIN-INFUSIONSTEST NACH KAPLAN UND SILAH BEI DER DIFFERENTIAL-DIAGNOSE VERSCHIEDENER HYPERTONIEFORMEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1970

vorgelegt von
Klaus-Jürgen Langholz
aus Wittenberge

AUS der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien
Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr.med.M. S c h w a b

ERFAHRUNGEN MIT DEM ANGIOTENSIN-INFUSIONSTEST NACH KAPLAN UND SILAH BEI DER DIFFERENTIAL-DIAGNOSE VERSCHIEDENER HYPERTONIEFORMEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus-Jürgen Langholz
aus Wittenberge

Dekan:	Professor Dr.med.H. L a x
Referent:	Professor Dr.med.M. S c h w a b
Korreferent:	Professor Dr.med.K. H i e r h o l z e r

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 2o.3.197o

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 3

1. Der renale Hypertonus 3

a) Pathogenetische Vorstellung 3
b) Therapeutische Möglichkeiten. Operative Beseitigung des renalen Hypertonus 4
c) Schwierigkeiten der Diagnostik der renovasculären Hypertonie. Bisherige Diagnostik und ihre Grenzen 6

2. Der Angiotensin-Infusionstest 14

a) Theoretische Grundlagen 14
b) Methode von KAPLAN und SILAH 17
c) KAPLAN und SILAHs Untersuchungen und Ergebnisse 17
d) Ergebnisse anderer Autoren mit dem Angiotensin-Infusionstest 22

II. Eigene Untersuchungen 30

1. Aufgabenstellung 30
2. Methodik 30
3. Untersuchte Personen und ihre Einteilung in Gruppen nach Diagnosen 32
4. Ergebnisse 47
5. Beziehungen zwischen Pressordosis Angiotensin II und Serumnatrium, Serumkalium, Serumkreatinin, arteriellem Mitteldruck, Hypertoniedauer und Lebensalter 55

III. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Untersucher 63

IV. Abschließende Beurteilung des Angiotensin-Infusionstestes nach KAPLAN und SILAH 65

V. Zusammenfassung 71

VI. Literaturverzeichnis 75

Lebenslauf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546513_0055

I. Einleitung

1. Der renale Hypertonus

Der Begriff der renalen Hypertonie und ihre Abgrenzung gegenüber anderen Hypertonieformen ist eng mit dem Namen GOLDBLATT verknüpft. 1934 konnten GOLDBLATT und Mitarbeiter (1) systematisch durch dosierbare Kompression des Hauptstammes der Nierenarterien mittels verstellbarer Klammern bei Hunden einen Hochdruck erzeugen.

a) Pathogenetische Vorstellung

Spätere Untersuchungen von SKINNER et al. (2,3) erga - ben, daß die durch die Drosselung der Blutzufuhr erzeugte renale Ischämie die Freisetzung von Renin aus der Niere bewirkt. Nach TOBIAN (4) wird die Reninsekretion durch Barorezeptoren im vas afferens bei Abnahme der Wandspannung in diesen Gefäßen angeregt.
Renin wurde erstmalig 1898 von TIGERSTEDT und BERGMANN (5) als blutdrucksteigernde Substanz beschrieben. Es wird wahrscheinlich im juxtaglomerulären Apparat der Niere gebildet. PAGE und HELMER (6) fanden 194o einen sog. Reninaktivator im Serum, ohne dessen Anwesenheit das Renin keine vasopressorische Wirkung besitzt. FASCIOLO et al. (7) erkannten in diesem Reninaktivator das Reninsubstrat. Sie nannten diesen Stoff Hypertensinogen. Erst in einer Ferment-Substrat-Reaktion wird durch Einwirkung von Renin aus dem Hypertensinogen die eigentliche vaso - aktive Substanz, Hypertensin, freigesetzt.
Nach LELOIR et al. ist die Leber Bildungsort von Hypertensinogen.
Renin ist ein artspezifisches thermolabiles proteolytisches Enzym mit einem Molekulargewicht von ca. 43.ooo (8). Es besitzt keine vasoaktive Wirkung. Das Substrat des Renin ist ein Protein, das der alpha-2-Globulin-Fraktion des Serums angehört. Aus diesem Substrat wird

durch Einwirkung des Renin das Dekapeptid Angiotentin I freigesetzt. Aus dem Angiotensin I entsteht unter Einwirkung eines durch Chlorid aktivierten "Converting enzyme" (9) durch Abspaltung eines Dipeptides am Carboxylende das biologisch aktive Oktapeptid Angiotensin II. Angiotensin II wird im Blut und in verschiedenen Geweben durch sog.Angiotensinasen proteolytisch inaktiviert.

b) Therapeutische Möglichkeiten.
Operative Beseitigung des renalen Hypertonus

Nach GOLDBLATTs (1) Untersuchungen über die Erzeugung einer experimentellen renalen Hypertonie lag es nahe, bei Hypertonikern nach Nierenerkrankungen zu fahnden und zu versuchen, den Hypertonus durch operative Eingriffe an den Nieren zu beseitigen.
1937 berichtete BUTLER (1o) über die Heilung einer schweren Hypertonie durch Exstirpation einer erkrankten Niere. Weitere erfolgreiche Operationen haben große Hoffnungen geweckt, jedoch zugleich ein neues Problem aufgeworfen. Es gibt bisher keine absolut sichere Methode, die renale Genese eines Hypertonus bei bestehender Nierenerkrankung nachzuweisen. Es ist klar, daß eine Nephrektomie bei Patienten mit sekundären Nierenveränderungen infolge essentieller Hypertonie keinen therapeutischen Erfolg bringen kann. Wahrscheinlich sind eine Reihe von Mißerfolgen der Operationen dadurch zu erklären, daß der operativ angegangene Hypertonus nicht renal bedingt war.

Nach Berichten der Literatur ist bei sorgfältiger Indikationsstellung bei ca. 7o % der renovasculären Hypertonien mit einer postoperativen Senkung des Blutdrucks zu rechnen (11,12,13). Übereinstimmend wird berichtet, daß ein postoperativ persistierender Hypertonus einer medikamentösen Therapie oft leichter zugänglich ist. Als operative Eingriffe werden die Nephrektomie, die partielle Nephrektomie und revascularisierende Maßnahmen genannt.

MEHRER (42) berichtet über eine Normalisierung des Blutdruckes bei 21 % von insgesamt 61 operierten Patienten. Bei weiteren 29 % konnte eine Senkung der Blutdruckwerte erzielt werden. Die Operationssterblichkeit wird mit 1o % angegeben. DeBAKEY (14) beziffert die postoperative Normalisierung des Blutdrucks mit 8o %. Bei 8 % der insgesamt 115 beschriebenen Fälle war eine Besserung des Hypertonus zu erzielen. Die Operationsletalität lag bei 6 %. Nach einer neueren Sammelstatistik (432 operierte Patienten) von DeBAKEY und MORRIS (74) ist jedoch mit einer wesentlich niedrigeren Erfolgsquote zu rechnen. Ein Jahr nach der Operation war der Blutdruck nur noch bei 41 % der Fälle normal. Nach 5 Jahren wiesen sogar nur noch 18 % der operierten Patienten normale Blutdruckwerte auf.
POUTASSE (15) sah bei 66 Operationen in 8o % eine Normalisierung oder Senkung des Blutdruckes. HEJNAL et al. (16) berichten über 43 operative Eingriffe. In 29 Fällen konnte dadurch der Blutdruck normalisiert werden, bei 5 Patienten war eine deutliche Senkung des Hypertonus zu erzielen. MORRIS et al. (17) haben postoperativ Nachuntersuchungen bei 25o Operierten in einem Zeitraum von 5 Jahren durchgeführt. Bei 87 % der Fälle mit fibromuskulärer Hyperplasie der Nierenarterien und bei 78 % der Gruppe mit atherosklerotischen Nierengefäßverengungen normalisierte sich postoperativ der Blutdruck. Bei SCOTT et al. (18) beträgt der Prozentsatz der Heilungen und Besserungen einer renovasculären Hypertonie durch rekonstruktive gefäßchirurgische Maßnahmen bei einem Krankengut von 8o Patienten in Abhängigkeit von der Dauer des Hypertonus 75 - 84 %.
SCHEITLIN et al. (19) berichten über 18 Patienten mit Hochdruck bei Nierenarterienstenosen, die einer operativen Therapie zugeführt wurden. Bei 12 dieser Fälle konnte dadurch eine wesentliche Blutdrucksenkung erzielt werden.

Andere Autoren beurteilen die Erfolgsaussichten vorsichtiger. KIRKENDALL et al. (2o) registrierten bei 48 % von 5o Patienten eine Heilung oder Besserung der Hypertonie. Der Zeitraum der Nachbeobachtung betrug zwischen ein und vier Jahre. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen BROWN et al. (21) bei der Kontrolle der postoperativen Blutdruck - werte von 22 Patienten.

Die Berichte über erfolgreiche Operationen und die Therapieresistenz des renal unterhaltenen Hypertonus machen die Untersuchung einer Nierenarterienstenose auf ihre hämodynamische Wirksamkeit unbedingt erforderlich.

Die Angaben über die Häufigkeit der Nierenarterienstenosen mit Hypertonus sind sehr unterschiedlich. Nach statistischen Angaben werden mehr als 1o % der Hypertonien auf eine renovasculäre Genese zurückgeführt (11,12). Andere Literaturangaben rechnen mit 3 - 6 % der Nierenarterienstenosen als Ursache der Hypertension(12). KENNEDY et al. (23) berichten über angiographische Untersuchungen bei 75o Hochdruckkranken. Bei 5,7 % konnten dadurch Nierenarterienstenosen nachgewiesen werden. BROWN et al.(21) ermittelten die Häufigkeit der Nierenarterienstenosen bei Hypertonien mit 6,2 % (16o Patienten).

c) Schwierigkeiten der Diagnostik der renovasculären Hypertonie. Bisherige Diagnostik und ihre Grenzen

In den bisherigen Untersuchungen gelang es lediglich, durch separate Nierenfunktionsprüfungen oder röntgenologisch eine Nierenarterienstenose zu sichern. Obwohl es bei diesen Befunden naheliegt, bei einer gleichzeitig bestehenden Hypertonie einen kausalen Zusammenhang anzunehmen, ist damit der sichere Beweis einer hämodynamischen Wirksamkeit der Stenose nicht erbracht. Darüberhinaus muß auch eine hämodynamisch wirksame Stenose nicht immer Ursache des Hochdrucks sein. Er kann präexistieren.

Zu der Tatsache, daß die bisherigen diagnostischen Maßnahmen nicht absolut sicher die pressorische Wirksamkeit einer Nierenarterienstenose beweisen können, kommt hinzu, daß gerade die sichersten Untersuchungen für den Patienten sehr belastend sind. Außerdem sind sie sehr aufwendig und scheiden daher als Suchtest bei der Fahndung nach Nierenarterienstenosen aus.

Bei der Aufzählung der bisherigen Untersuchungen ist an erster Stelle die intravenöse Pyelographie zu nennen. Durch das intravenöse Urogramm kann die Ausscheidungsfähigkeit und die Beschaffenheit des Kohlraumsystems der Nieren geprüft werden, eventuell unter Zuhilfenahme der retrograden Pyelographie. Bei Größendifferenzen von mehr als 1 cm der Längsachse der Nieren besteht der Verdacht auf eine Erkrankung der kleineren Niere. Daneben sind eine verzögerte Kontrastmittelfüllung und eine durch vermehrte Natrium- und Wasser-Rückresorption bedingte höhere Kontrastmitteldichte bei Spätaufnahmen ein Hinweis auf eine Nierenarterienstenose der betreffenden Seite. Zur besseren Darstellung der verzögerten Farbstoffausscheidung wurde von SIGGERS (24) das Früh-Urogramm vorgeschlagen. Die Treffsicherheit der intravenösen Pyelographie beim Nachweis von Nierenarterienstenosen wird mit ca. 6o % angegeben (13,17,25,26). In Kombination dieses Verfahrens mit der Anfertigung eines Früh-Urogramms erhöht sich dieser Prozentsatz nach übereinstimmenden Berichten von POUTASSE (27), WILSON (28), KAUFMANN (25) und MEBERER (13) auf 7o - 84 %.
Nach Befunden von SCOTT et al. (18) wiesen von 8o geheilten renovasculären Hypertonikern 7o % präoperativ positive Befunde im iv.-Pyelogramm aus. KIRKENDALL (2o) fand nur bei 6o % von 45 Patienten eine richtige prognostische Aussage des iv.-Pyelogramms.

Daneben wird auf die Isotopennephrographie verwiesen. Die Bewertung dieser Untersuchungsmethode für die Erkennung der renovasculären Hypertonie ist nicht einheitlich. KENNEDY et al. (23) befürworten anhand eigener Ergebnisse den Wert des Isotopennephrogramms. Auch BURBANK et al. (29) berichten über gute Erfahrungen bei Untersuchungen an 37 Patienten. SCHOLLMEYER et al. (3o) sowie HALLWACHS et al. (12) beziffern die Treffsicherheit dieser Untersuchungsmethode mit ca. 8o %.

Andere Autoren äußern sich über den Wert der Isotopennephrographie bei der Auffindung von Nierenarterienstenosen zurückhaltender. STEWART und HAYNIE (31) sahen bei 27 % von 44 Hypertonikern ohne Nierenarterienstenosen ein falsch positives Resultat, während 25 % der Patienten mit nachgewiesener Stenose ein unauffälliges Renogramm zeigten. Die Voraussage des Isotopennephrogramms bezüglich des postoperativen Blutdruckverhaltens entspricht nach KIRKENDALL (2o) der Aussagekraft des iv.-Pyelogramms.

Die Nierenarteriographie ist eine relativ aufwendige Methode zum Nachweis einer Nierenarterienstenose. Obwohl sie die Frage der hämodynamischen Wirksamkeit einer Stenose nicht beantworten kann, besitzt die Angiographie vor allem bei jüngeren Patienten eine wertvolle Aussagekraft bezüglich der Genese einer Hypertonie. Die Häufigkeit von Nierenarterienstenosen bei Normotonikern erfordert jedoch eine vorsichtige Interpretation eines positiven Befundes. Nach Untersuchungen von EYLER et al. (32) hatten 98 von 3o4 untersuchten Normotonikern angiographisch nachgewiesene stenosierende Gefäßveränderungen an den Nierenarterien. Bei den untersuchten Hypertonikern wiesen 121 von 196 (68 %) Patienten positive angiographische Befunde auf. HOLLEY et al. (33) verglichen bei 295 Sektionen den klinischen mit dem morpho-

logischen Befund sowie mit postmortal erhobenen angiographischen Befunden. Dabei sahen sie bei 77 % der Hypertoniker mäßige oder schwere Nierenarterienstenosen, bei den Normotonikern betrug der Prozentsatz 49 %. Bei Gegenüberstellung der über 5o Jahre alten Patienten hatten sogar 64 % der Normotoniker und 76 % der Hypertoniker stenosierende Nierengefäßveränderungen. Nach dem 5o.Lebensjahr sagt daher der röntgenologische Nachweis einer Nierenarterienstenose über die Ursache einer Hypertonie wenig aus.
Bei Patienten bis zum 5o.Lebensjahr deutet sich jedoch eine positive Korrelation zwischen Hypertonie und Häufigkeit der Nierenarterienstenosen an. In dieser Altersgruppe wiesen 4 von 5 Hypertonikern, jedoch nur 7 von 69 Normotonikern eine Stenose der Nierengefäße auf.

Unter Berücksichtigung dieser Befunde sollten folgende Richtlinien für die Durchführung der Angiographie gelten:

1. bei allen fixierten Hypertonien bis zum 5o.Le - bensjahr,
2. danach auch bei allen rasch entstandenen progredienten Hypertonien,
3. bei allen malignen Hypertonien.

In der Regel wird die Arteriographie nach der Methode von SELDINGER (34) angewandt. Komplikationen sind bei dieser Methode relativ selten. Nach statistischen Auswertungen, die 13 9o2 Fälle umfassen (35), sind insgesamt 7 Todesfälle bei der transfemoralen Arteriographie mit Katheteranwendung nach SELDINGER beschrieben worden. Lokale Nachblutungen, Thrombosen und renale Schädigungen werden in weniger als 2,4 % beobachtet.
Bei positiven nierenarteriographischen Befunden kann bei Patienten unter 4o Jahren in ca. 71 % mit einer postoperativen RR-Senkung gerechnet werden. Bei Patienten über 4o Jahre ist dagegen nur noch in ca.43 % mit einer operativen Heilung bzw.Besserung einer Hypertonie bei röntgenologisch

nachgewiesener Nierenarterienstenose zu rechnen (41,42).

Als sicherste,doch zugleich aufwendigste Methode, eine einseitige Minderdurchblutung der Nieren aufzuzeigen, gelten seitengetrennte Nierenfunktionsprüfungen. Im HOWARD-Test (77) werden die von beiden Nieren ausgeschiedenen Urinmengen und die verschiedenen Natrium - Konzentrationen verglichen. Der Test wird als positiv bezeichnet, wenn die Harnmenge auf der stenosierten Seite um 5o %, die Natrium-Konzentration um 15 % vermindert ist.

Bei der seitengetrennten Clearance-Untersuchung nach RAPOPORT (78) werden die Natrium- und Kreatininaus - scheidung nach der Formel

$$\frac{\text{Natriumkonzentration li}}{\text{Natriumkonzentration re}} \times \frac{\text{Kreatininkonzentration re}}{\text{Kreatininkonzentration li}}$$

in Beziehung gesetzt. Normalerweise ergibt sich ein Quotient von o,7 bis 1,45. Bei rechtsseitiger Stenose ist der Wert größer als 1,6,bei linksseitiger Stenose kleiner als o,6. Es sei denn, die Stenose ist hämodynamisch unwirksam.

Der STAMEY-Test (72) kombiniert die seitengetrennte Bestimmung der Inulin-Clearance und PAH-Clearance mit einer Harnstoff-Infusion zur Erzielung eines größeren Harnflusses. Beweisend für eine Stenose ist ein einseitiges Absinken der Harnmenge auf der kranken Seite um mindestens 65 % bei gleichzeitigem Anstieg der Inulin- bzw.PAH-Konzentration um loo % oder mehr im Vergleich zur gesunden Seite. Ein wesentlicher Nachteil der seitengetrennten Nierenfunktionsprüfungen zum Nachweis einer Nierenarterienstenose ist jedoch ihr Versagen bei doppelseitigen Nierengefäßverengungen (12).
Die Ergebnisse seitengetrennter Nierenfunktionsprüfungen wurden nach vergleichenden Untersuchungen von SCHACHT (43) bei 23 Fällen in ca. 7o % durch das postoperative

RR-Verhalten bestätigt. Dagegen sah HALLWACHS (12) nur bei 9 von 17 operierten Patienten eine Übereinstimmung zwischen den Befunden der seitengetrennten Nierenfunktionsproben und dem späteren Operationsergebnis.

Eine theoretisch vielversprechende Methode, eine renovasculäre Hypertonie funktionell nachzuweisen, schien die Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität zu sein. Nach den beschriebenen Vorstellungen über die Entstehung des renovasculären Hypertonus ist bei einer hämodynamisch wirksamen Nierenarterienstenose ein erhöhter Renin-Spiegel im Blut zu erwarten. Nach Untersuchungen von BROWN et al. (36,76) erlaubt jedoch die Höhe des Plasma-Renin-Spiegels keine Rückschlüsse auf die Genese einer Hypertonie. Sie fanden nur bei Nierenarterienstenosen mit maligner Hypertonie regelmäßig erhöhte Plasma-Renin-Konzentrationen (Methode nach BROWN et al.(75)). Patienten mit hämodynamisch wirksamer Nierenarterienstenose und benigner Hypertonie wiesen dagegen zu ca. 2/3 normale Plasma-Renin-Spiegel auf. Allerdings war die mittlere Plasma-Renin-Aktivität der Hochdruckkranken mit Nierenarterienstenose gegenüber der bei Normalpersonen signifikant höher.
GENEST et al. (38, 83) fanden die mittlere Plasma-Renin-Aktivität (Methode nach BOUCHER (37)) bei Patienten mit Hypertonie bei Nierenparenchymerkrankungen und bei Hochdruckkranken mit Nierenarterienstenosen im Gegensatz zu essentiellen Hypertonikern gegenüber Normalpersonen signifikant erhöht. Die Streubreite der ermittelten Renin-Titer bei Nierenarterienstenosen und Über - schneidungen mit dem Normalbereich läßt jedoch im Einzelfall die Frage nach der pressorischen Wirksamkeit einer Nierenarterienstenose unbeantwortet.

WEIDMANN und SIEGENTHALER (4o) sahen bei Bestimmungen der Plasma-Renin-Aktivitäten von 56 Hypertonikern signifikante Unterschiede der mittleren Renin-Aktivitäten zwischen essentiellen Hypertonikern und Normotonikern einerseits und Hypertonikern mit renaler Funktionseinschränkung sowie bei funktionell wirksamen Nierenarterienstenosen andererseits.

Die Beurteilung der prognostischen Leistungsfähigkeit von Plasma-Renin-Bestimmungen hinsichtlich des post - operativen Blutdruckverhaltens bei Hypertonikern mit Nierenarterienstenosen ist ebenfalls unterschiedlich. MEYER et al. (44) haben bei 78 Hypertonikern mit angiographisch nachgewiesenen einseitigen Nierenarterienläsionen Plasma-Renin-Bestimmungen durchgeführt (Methode BOUCHER (37)). Nach ihren Erfahrungen lassen Bestimmungen der Renin-Titer im peripheren Venenblut und im Nierenvenenblut keine sicheren Rückschlüsse auf das postoperative Blutdruckverhalten zu. Nur die Bestimmung der Reninmenge im suprarenalen Blut der vena cava war von prog - nostischem Wert. Bei 2o von insgesamt 23 Patienten verhielt sich der Blutdruck postoperativ entsprechend der Renin-Aktivität im Plasma der suprarenalen vena cava (RR-Senkung bei erhöhtem Plasma-Renin, RR unbeeinflußt bei normalem Plasma-Renin). WINER et al. (45) befürworten die Bestimmung der Renin-Aktivität (Methode nach HELMER und JUDSON (46)) im Nierenvenenblut aufgrund vergleichender Untersuchungen mit dem Operationsergebnis bei 12 Hochdruckkranken mit einseitigen Nierenarterienstenosen. Sie sahen bei 9 erfolgreich operierten Hypertonikern zuvor eine signifikante Steigerung des Reningehaltes im Nierenvenenblut der betroffenen Seite. Bei 3 operativen Mißerfolgen der gleichen Gruppe bestand keine Seitendifferenz zwischen den Renin-Aktivitäten beider Nierenvenen. KIRKENDALL et al. (2o) äußern sich ebenfalls positiv über den prognostischen Wert seiten -

getrennter Renin-Bestimmungen im Nierenvenenblut. Bei allen 8 untersuchten Fällen bestätigte das spätere Operationsergebnis die prognostische Aussage der Reninbestimmung im Nierenvenenblut der betroffenen Seite. Die Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität im peripheren Venenblut sagte dagegen nur bei 6 von 12 erfolgreich operierten Patienten den Operationserfolg voraus. Nach MICHELAKIS et al. (47) ist mit einem Operationserfolg bei der renovasculären Hypertonie dann zu rechnen, wenn seitengetrennte Reninbestimmungen im Nierenvenenblut eine ausgeprägte Differenz zwischen gesunder und erkrankter Seite anzeigen. Bei 17 von 18 erfolgreich operierten Patienten war die Renin-Aktivität im Nierenvenenblut auf der erkrankten Seite 1,5 - 1o x größer als auf der gesunden Seite. Unter Berücksichtigung dieser Befunde hat die Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität im Blut der Nierenvenen bei 21 Fällen nur 2 mal versagt.

Die vorstehende Übersicht zeigt, daß alle bisherigen Untersuchungen trotz ihres großen Aufwandes einen sicheren Beweis der pressorischen Wirksamkeit einer Nierenarterienstenose nicht erbringen können. Darüberhinaus läßt keine der beschriebenen Untersuchungen im Einzelfall eine sichere Prognose des postoperativen Blutdruckverhaltens zu (12,41). Die seitengetrennte Renin-Bestimmung im Nierenvenenblut hat offenbar eine bessere Aussagekraft als die anderen genannten Methoden.

2. Der Angiotensin II-Infusionstest

1964 beschrieben KAPLAN und SILAH (48,49) einen Test, der die differentialdiagnostische Abgrenzung renovasculär bedingter Hypertonien von der essentiellen Hypertonie ermöglichen soll. Er ist wegen der Einfachheit seiner Anwendung von den Autoren als Suchtest für einen renovasculären Hochdruck beschrieben worden.

a) Theoretische Grundlagen

Der Test setzt voraus, daß bei einer renovasculären Hypertonie eine Hyperreninämie besteht. Gleichzeitig ist ein erhöhter Angiotensinspiegel im Blut zu erwarten. KAPLAN und SILAH glauben, durch ihre Untersuchungsmethode eine Hyperangiotensinämie indirekt nachweisen zu können.

Der Test berücksichtigt die Beobachtung, daß die zusätzliche Applikation eines endogen bereits vermehrten vasopressorischen Agens im Organismus nur eine abgeschwächte Reaktion auslöst. Eine Angiotensin-Infusion muß dann bei renovasculärem Hypertonus eine geringere RR-Erhöhung zur Folge haben als bei einem normalen oder erniedrigten Angiotensinspiegel. Die abgeschwächte pressorische Wirkung einer Angiotensin-Infusion bei endogener Hyperangiotensinämie ist wahrscheinlich durch die logarithmische Bezie - hung zwischen Angiotensindosis und Blutdruckanstieg im entsprechenden Bereich der Dosis-Wirkungskurve bedingt. Eine andere Erklärung bietet die °Tachyphylaxie. BOCK et al. (5o) sowie DAY et al. (51) haben im Experiment an Hunden nachgewiesen, daß eine Abschwächung der Blutdruckwirkung von kleinen und mittleren Angiotensin-Dosen auftritt, wenn kurz zuvor eine hohe Dosis (über 4oo ng/kg Angiotensin) verabfolgt wurde. Die Tachyphylaxie erklärt jedoch nur bei sehr hohem endogenen Angiotensinspiegel (z.B.Lebercirrhose, maligne Hypertonien) ei - ne Reduktion der pressorischen Wirkung einer Angiotensin-Gabe. Neben den genannten möglichen Ursachen für eine abgeschwächte Angiotensin-Wirkung ist eine verminderte

Empfindlichkeit der Gefäßmuskulatur gegenüber Angiotensin aus noch unbekannten Gründen denkbar.

Die pressorische Wirkung einer Angiotensin-Infusion erlaubt aber nur dann einen Rückschluß auf die Höhe des Plasma-Renin-Spiegels, wenn nicht zusätzliche Faktoren die Angiotensin-Empfindlichkeit beeinflussen. Übereinstimmende Untersuchungen von AMES et al. (52), REID et al. (53), VEYRAT et al (54) sowie von KAPLAN und SILAH selbst (48,49) haben jedoch gezeigt, daß die Blutdruckwirkung einer Angiotensin-Infusion auch von der Natrium-Bilanz abhängt. Eine negative Natrium-Bilanz vermindert die Gefäßempfindlichkeit gegenüber exogenem Angiotensin. Als Ursache für die Abschwächung der Blutdruckwirkung von Angiotensin bei negativer Natrium-Bilanz wird eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems angegeben. Dabei wird die vermehrte Renin-Sekretion durch eine Abnahme des intravasculären Volumens (entsprechend der Abnahme des extracellulären Volumens) stimuliert. KAPLAN und SILAH (49) wiesen nach, daß sich die verringerte Blutdruckwirkung von Angiotensin bei negativer Natrium-Bilanz durch eine Infusion physiologischer NaCl - Lösung beheben läßt. REID et al.(53) und ROSEMANN et al. (55) haben bei Ratten auch nach Verabfolgung einer kaliumarmen Diät eine Abnahme der pressorischen Angiotensin-Wirkung beschrieben.

Vergleichende Untersuchungen der Plasma-Renin-Aktivität und der Angiotensin-Empfindlichkeit machen darüberhinaus eine Abhängigkeit der pressorischen Wirkung einer Angiotensin-Infusion von weiteren unkontrollierbaren Faktoren wahrscheinlich. VEYRAT et al. (57) haben bei 41 Patienten vor der Angiotensin-Infusion die Plasma-Renin-Aktivität überprüft (Methode nach BOUCHER (37)). Aufgrund dieser Untersuchungen erlaubt die Bestimmung der vaso-

pressorischen Wirkung von Angiotensin keine verbindliche Aussage über die Plasma-Renin-Aktivität.
Zu einem ebenfalls negativen Ergebnis kamen COTTIER et al. (58) bei ihren vergleichenden Untersuchungen. Bei insgesamt 19 Bestimmungen des Angiotensin-Verbrauches und der Plasma-Renin-Aktivität (Methode BOUCHER (37)) bestand mit Ausnahme eines wahrscheinlichen Bartter-Syndroms (59) keine regelhafte Beziehung zwischen Angiotensin-Dosis und Renin-Aktivität. Dagegen haben SCHWARTZ et al. (56) in ihrer Arbeit eine positive Korrelation zwischen dem Angiotensin-Verbrauch und dem Plasma-Renin-Spiegel (BOUCHER (37)) bei Normotonikern, essentiellen Hypertonikern und bei Nierenarterienstenosen beschrieben.

b) Methode von KAPLAN und SILAH

KAPLAN und SILAH weisen darauf hin, daß alle von ihnen untersuchten Patienten eine normal gesalzene Diät bekamen. Sie nahmen einige Tage zuvor keine Diuretika ein. Im einzelnen wird angegeben, daß die Probanden in den letzten 4 Tagen vor dem Test etwa loo mäq.Na^+ pro Tag bekamen. Ca.15 mäq. wurden in einer Diät gegeben, 85 mäq. wurden zusätzlich als NaCl verabfolgt.

Beim liegenden Patienten wurde dann über eine Cubitalvene eine 5 %ige Glukoselösung infundiert. Während der Infusion wurde im Vorversuch mit einem Sphygmomanometer laufend der Blutdruck kontrolliert, bis für mindestens 3o Minuten stabile RR-Werte gemessen wurden. Der im Vorversuch ermittelte konstante diastolische Blutdruck war der Ausgangswert für die folgende Angiotensininfusion. 2,5 mg Hypertensin Ciba wurden in 5,o ml 5 %iger Glukose gelöst. o,3 ml dieser Lösung wurden dann zu 5oo ml 5 %iger Glukose gegeben. Die Infusion wurde nun mittels einer Infusionspumpe, die eine schrittweise Dosiserhöhung gestattete, in steigender Dosierung infundiert, bis der diastolische Blutdruck bei ständigen Messungen über lo Minuten lang um 2o mm Hg über dem diastolischen Ausgangswert lag. Die zu dieser RR-Erhöhung benötigte Angiotensin-Menge wird in ng/kg/min angegeben (Pressordosis).

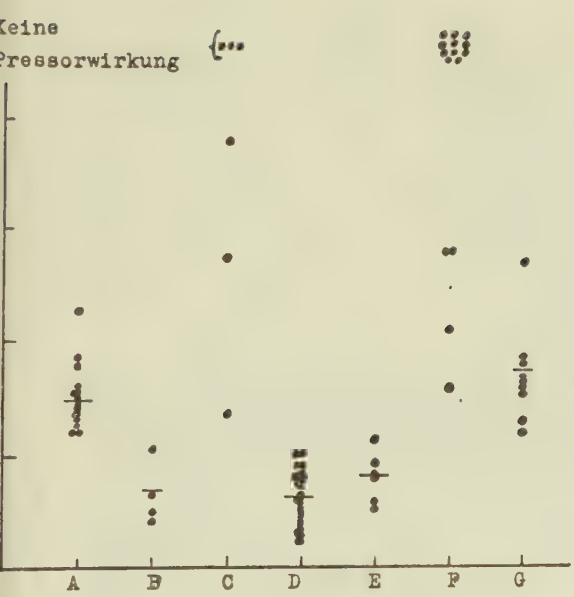
c) KAPLAN und SILAHs Untersuchungen und Ergebnisse

KAPLAN und SILAH berichten über insgesamt 94 Patienten, bei denen der Test durchgeführt wurde. Die Testpersonen waren Normotoniker, Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus, Lebercirrhotiker mit Ascites, Patienten mit fixierter und Patienten mit labiler essentieller Hypertonie. Ferner wurden Hypertoniker mit chronischen Nierenerkrankungen untersucht. Hierzu gehören: chronische Pyelonephritis, Nephrosklerose, chronische Glomerulonephritis

und Gichtnephritis. Alle Kranken dieses Kollektivs hatten während der letzten 6 Monate vor dem Test eine konstante Niereninsuffizienz mit Rest-N-Erhöhung über 3o mg%. Weiter berichten KAPLAN und SILAH über Patienten mit maligner Hypertonie. Die Diagnose stützte sich auf folgende Kriterien: die diastolischen RR-Werte lagen über 12o mm Hg, es bestanden beidseitige Papillenödeme. Bei 5 der insgesamt 15 beschriebenen Fälle wurde eine Nierenarteriographie durchgeführt. In 2 Fällen wurden geringe Einengungen der Nierenarterien gefunden, jedoch chirurgisch nicht bestätigt.

Das von den Autoren beschriebene Kollektiv mit renovasculärer Hypertension umfaßt 9 Personen. Die Diagnose Nierenarterienstenose stützte sich auf Ergebnisse der Arteriographie und wurde durch die Operationsergebnisse bestätigt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der Abbildung 1 wiedergegeben.



A: Normotoniker
B: Primärer Hyperaldosteronismus
C: Hydropische Leberzirrhosen
D: Essentielle Hypertonien
E: Chronische Nierenparenchymerkrankungen
F: Maligne Hypertonien
G: Renovaskuläre Hypertonien

Abb.1. Von KAPLAN und SILAH (48) angegebene Pressordosen Angiotensin, nach Diagnose-Gruppen geordnet.

Abbildung 1

Nach KAPLAN und SILAHs Untersuchungen ergeben sich bei den einzelnen Kollektiven folgende Werte:

Tabelle I

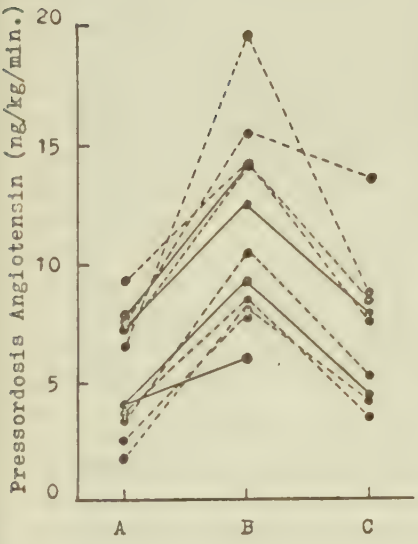
Gruppe	Mittlere Pressordosis + SD (ng/kg/min)	Streuungsbreite ng/kg/min)
Normotone	7,5 ± 1,5	6,o - 11,4
Ess.Hypert.	3,4 ± 1,1	1,1 - 5,o
Renovasc."	8,4 ± 1,2	6,o - 13,5
Maligne "	19,o ± 5,6	8,o - 39,o
Lebercirrhosen mit Ascites	18,3 ± 3,5	6,8 - 2o,8

Nach den vorstehenden Ergebnissen ermöglicht der Angiotensin II-Infusionstest eine Differenzierung der renovasculären Hypertonie vom essentiellen Hochdruck, jedoch nicht von der malignen Hypertonie.
Zur Prüfung der Reproduzierbarkeit des Testes wurde die Infusion bei mehreren Patienten nach 3-22 Tagen wiederholt. Dabei ergab sich eine Schwankungsbreite bis zu ± 1,o ng/kg/min bei 7 von den insgesamt 8 wiederholten Fällen. Im 8.Fall war die Pressordosis bei der Wiederholung um 2,3 ng/kg/min niedriger.

Bei den untersuchten Patienten bestand keine regelhafte Beziehung zwischen der ermittelten Pressordosis und dem Ausgangsblutdruck, dem Rest-N, dem Serumnatrium oder -kalium und dem arteriellen pH-Wert des Blutes. Nach Einschränkung der Salzzufuhr für 4 Tage oder nach Gabe von Chlorothiazid für 7 Tage stieg die Pressordosis bei allen untersuchten Fällen an. Bei Wiederholung des Testes

nach einer Infusion von physiologischer NaCl-Lösung fiel der Angiotensinverbrauch wieder ab. In der nebenstehenden Abbildung von KAPLAN und SILAH sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

Abbildung 2 (KAPLAN und SILAH)



Die Abb.2 veranschaulicht das Verhalten der Angiotensin II-Pressordosis bei 12 Patienten nach Beschränkung der Salzzufuhr für 4 Tage oder nach Verabfolgung von Chlorothiazid während 7 Tagen.
Bei allen Patienten stieg die Angiotensin II-Pressordosis (A) nach salzarmer Ernährung oder nach Salzentzug durch Chlorothiazidgabe an (B).
Bei einer Wiederholung des KAPLAN'schen Testes nach Verabfolgung einer intravenösen Infusion physiologischer NaCl-Lösung bei 9 Patienten konnte in allen Fällen ein Abfall der Pressordosis beobachtet werden (C).

A: Kontrolle
B: Nach salzarmer Ernährung oder Salzverlust durch Chlorothiazidgabe
C: Nach Infusion physiologischer Kochsalzlösung

In einer anderen Arbeit von KAPLAN und SILAH (49) wurden im Angiotensin II-Infusionstest in der Kontrollperiode zum Ausschluß einer eventuell negativen Natriumbilanz anstelle 5 %iger Glukose-Lösung 25o - 5oo ml physiologische NaCl-Lösung bis zur Erreichung konstanter Blutdruckwerte infundiert. Zur Vereinfachung der Untersuchung wird - gestützt auf die Ergebnisse des Testes bei Hypertoni - kern - vorgeschlagen, die Konzentration der Angiotensinlösung so zu wählen, daß 4 ng/kg/min dem Patienten infundiert werden. Ergibt sich bei diesem Schnelltest eine Erhöhung des diastolischen Ausgangswertes von 2o mm Hg oder höher, wird das Ergebnis als negativ gedeutet. Das bedeutet nach den Ergebnissen der KAPLAN'schen Untersuchungen, daß eine renovasculäre Hypertension nicht besteht. Um auszuschließen, daß ein positives Ergebnis nicht durch eine Verminderung des Extracellularvolumens vorgetäuscht wird, sollte der Test bei allen Patienten, die auf eine Gabe von 4 ng/kg/min nicht genügend reagierten, unmittelbar nach einer Infusion von 25o - 5oo ml physiologischer NaCl-Lösung innerhalb von 3o - 6o Minuten wiederholt werden. Ist der Test nach dieser Infusion jetzt wieder negativ, kann eine renovasculäre Genese des Hypertonus ausgeschlossen werden.

Einige Patienten mit nicht renovasculärer Hypertension reagieren nicht auf die Gabe von 4 ng/kg/min Angiotensin II, sondern erst bei einer Dosis von 6 ng/kg/min. Darum ist erst ein Angiotensinverbrauch von 6,5 ng/kg/min und mehr als Beweis für eine renovasculäre Genese des Hypertonus anzusehen.

d) Ergebnisse anderer Autoren mit dem Angiotensin-Infusionstest

Seit der Veröffentlichung der Arbeit von KAPLAN und SILAH ist der Test von mehreren Untersuchern bei Normalpersonen und Hypertonikern geprüft worden. Die beschriebenen Erfahrungen und Ergebnisse sind unter -

schiedlich, und die Bewertung des Testes für die Praxis reicht von uneingeschränkter Zustimmung bis zur völligen Ablehnung.

BRECKENRIDGE (6o) hat bei insgesamt 4o Patienten mit verschiedenen Hypertonieformen den Test unter den von KAPLAN angegebenen Kriterien geprüft. Aufgrund seiner Ergebnisse läßt eine Angiotensin-Infusion keine Abgrenzung der renovasculären Hypertonie von anderen Hypertonieformen zu. Er fand bei 5 von 16 essentiellen Hypertonikern einen Angiotensinverbrauch, der nach den KAPLAN'schen Kriterien einer renovasculären Hypertonie zuzuordnen wäre. Dagegen hatten nur 4 der insgesamt 15 Patienten mit einem Angiotensinverbrauch von mehr als 6,5 ng/kg/min eine nachgewiesene Nierenarterienstenose.

WAX (61) fand bei 21 von 46 Patienten mit benigner essentieller Hypertension ein falsch positives Testergebnis mit einer Pressordosis über 6,5 ng/kg/min. Bei allen Probanden waren die Arteriogramme unauffällig und die Ergebnisse der Nierenfunktionsproben normal.

MORGAN (62) hat bei Untersuchungen an 42 Normotonikern und 19 Hypertonikern unterschiedlicher Genese 6 falsch positive und 3 falsch negative Ergebnisse gesehen.
Bei den falsch negativen Fällen mit einem Angiotensin-Verbrauch von weniger als 6,5 ng/kg/min handelte es sich um eine Aorten-Isthmusstenose und um 2 Nierenarterienstenosen mit nachgewiesener Ischämie der betroffenen Seite.

BLAIR (63) berichtet über 8 essentielle Hypertoniker und einen Fall von chronischem Nierenversagen mit einem Angiotensinverbrauch von 6,o ng/kg/min und mehr. Die Wiederholung des KAPLAN'schen Testes nach einer Infusion von 25o - 5oo ml physiologischer NaCl-Lösung ergab in 5

Fällen eine größere, in 3 Fällen eine kleinere und in einem Fall die gleiche Pressordosis. Er folgert, daß der Test zur Differentialdiagnose unbrauchbar ist.

SIMMONS (64) et al. halten den Test aufgrund eigener Erfahrungen bei insgesamt 87 Fällen für ungeeignet. Ihr Bericht umfaßt Ergebnisse des Angiotensin II-Infusionstestes bei 29 Normotonikern, 19 Patienten mit essentieller Hypertonie, 5 malignen Hypertonien, 4 Hochdruckkranken mit Nierenparenchymschäden, 25 Patienten mit Hypertonie bei Nierenarterienstenose, 4 Patienten mit Aorten - isthmusstenose und einem Kranken mit hydropischer Lebercirrhose. Bei 9 der 19 untersuchten essentiellen Hypertonikern lag die ermittelte Pressordosis über 5,5 ng/kg/min. Der höchste Wert lag bei lo ng/kg/min. Dabei ergaben sich zahlreiche Überschneidungen mit den Werten der Nierenarterienstenosen im Bereich von 6 - lo ng/kg/min. Die Autoren berichten außerdem über 5 erfolgreiche Operationen von Patienten mit Nierenarterienstenosen und Hypertonie, die präoperativ eine Pressordosis von 15 und mehr ng/kg/min benötigten. Postoperativ ergab sich in allen Fällen ein Absinken des Angiotensinverbrauchs. Bei 5 Hypertonien mit Nierenarterienstenose, deren Angiotensinbedarf unter 15 ng/kg/min lag, brachte die Operation keinen Erfolg.

COTTIER et al. (58) kamen ebenfalls zu einem negativen Ergebnis bei der Beurteilung des Testes. Sie fanden bei 34 essentiellen Hypertonikern 9 falsch positive Resultate mit einem Angiotensin II-Bedarf über 6,5 ng/kg/min. Bei 8 Patienten mit arteriographisch verifizierter Nierenarterienstenose fiel der Test negativ aus. Dabei sahen die Autoren keine signifikante Korrelation zwischen dem Renintiter und der Angiotensinempfindlichkeit. Bei der Beurteilung der genannten Ergebnisse muß allerdings betont werden, daß die untersuchten Probanden vor dem Test keine standardisierte Diät bekamen.

ZIEGLER (65) fand die prognostische Aussage des KAPLAN' schen Testes bei 4 von insgesamt 6 Fällen mit renaler Hypertonie durch das postoperative Blutdruckverhalten bestätigt.

NICOTERO et al.(66) ermittelten mit einem modifizierten Angiotensin-Infusionstest eine verminderte Gefäßreaktivität bei Patienten mit Nierenarterienstenosen und mit maligner Hypertonie. Bei Infusionen von 4 und 3o ng/kg/min Hypertensin bestand eine signifikante Differenz des Blutdruckanstieges zwischen Normotonikern und Hypertonikern ohne Nierenarterienstenose. Der Blutdruckanstieg war bei Patienten mit Nierenarterienstenose signifikant kleiner als bei Hypertonikern ohne Stenose, jedoch nicht im Vergleich zu Normotonikern. Da jedoch maligne und renovasculäre Hypertonien auch gegenüber einem anderen Polypeptid, dem Phenyllysin-Vasopressin, eine verminderte Gefäßreaktivität aufweisen, halten die Autoren den Test als indirektes Maß des endogenen Angiotensinspiegels für ungeeignet.

Andere Autoren beurteilen ihre Erfahrungen mit dem Test nach KAPLAN und SILAH positiver.

ALBRECHT und HEINECKE (67) berichten über Untersuchungen bei 8 normotonen nierengesunden Personen und 49 Patienten mit Hypertonien unterschiedlicher Genese. Sie fanden bei Nierenparenchymerkrankungen und bei essentiellen Hypertonikern eine mittlere Pressordosis von 4,o ng/kg/min. Der von ihnen ermittelte Durchschnittswert der Pressordosis bei der malignen Hypertonie und bei Nierenarterienstenosen liegt bei 14,o ng/kg/min. Die Autoren bewerten den Angiotensin-Infusionstest als Suchtest für renovasculäre

Hypertonien positiv. Sie betonen, daß in Einzelfällen die Differentialdiagnose zwischen Hochdruck durch Nierenarterienstenose und essentieller Hypertonie mit sekundärer Nierenarterienstenose möglich ist. ALBRECHT und HEINECKE berufen sich bei dieser Aussage auf einen Fall mit angiographisch nachgewiesener Nierenarterienstenose, bei dem die Anamnese und die klinischen Befunde für eine essentielle Hypertonie mit sekundärer Einengung der Nierenarterie sprechen. Die ermittelte Pressordosis betrug in diesem Fall weniger als 5 ng/kg/min.

KANN et al. (68) halten den Test für ein brauchbares Orientierungsmittel bei der diagnostischen Abklärung von Hochdruckkrankheiten, weisen jedoch einschränkend darauf hin, daß seine Ergebnisse nur als Teilbefund einer umfangreicheren Diagnostik zu werten sind. Sie betonen die Notwendigkeit einer Modifikation des Originaltestes, um die psychische Irritation des Patienten und dadurch bedingte Blutdruckschwankungen als Ursache einer Verfälschung der Ergebnisse auszuschließen. Sie empfehlen die Durchführung des Testes als einfachen Blindversuch. Es sollte unbedingt eine Infusionspumpe und, wenn möglich, ein automatisches Blutdruckregistriergerät benutzt werden. In der genannten Modifikation hat der Test bei 19 Fällen von essentieller Hypertonie bzw. labiler Hypertonie zweimal versagt, bei 3 Fällen war das Ergebnis zweifelhaft (Fälle, bei denen ein Anstieg des diastolischen Blutdrucks nur um knapp 2o mm Hg gerade an der oberen Grenze des kritischen Dosisbereiches von 6 - 6,5 ng/kg/min lag); bei einem von 7 Patienten mit fixierter Hypertonie mit Nierenarterienstenose sahen die Autoren ein falsch positives Ergebnis mit einer Pressordosis unter 6,4 ng/kg/min. In der Gruppe der doppelseitigen fortgeschrittenen chronischen parenchymatösen Nierenerkrankungen mit Hypertonus bestand keine Übereinstimmung mit den KAPLAN'schen Ergebnissen.

D'AMICO und ROMAGNONI (69) fanden bei lo essentiellen Hypertonikern einen Angiotensinverbrauch von 3,2 - 11,8 ng/kg/min. Bei den 6 von ihnen untersuchten Patienten mit renovasculärer Hypertonie betrug die nötige Pressordosis 11,4 - 2o,5 ng/kg/min.

DEROT et al.(7o) berichten über Untersuchungen bei 57 Patienten. Der Angiotensinverbrauch lag bei Normotonikern zwischen 6 und 14 ng/kg/min, wobei 5 der insgesamt 8 untersuchten Personen eine Pressordosis von über lo ng/kg/min benötigten. Bei 12 getesteten essentiellen Hypertonikern schwankte der Angiotensinbedarf zwischen 2 und lo ng/kg/min, jedoch benötigten 9 der 12 Probanden nur 6,o ng/kg/min oder weniger. Nach den KAPLAN'schen Kriterien hatte der Test also in 3 Fällen versagt, nur einer dieser 3 "falsch positiven Fälle" brauchte mehr als 8 ng/kg/min (lo ng). Dagegen lag die Pressordosis bei den von DEROT untersuchten 6 Patienten mit Nierenarterienstenosen ohne Ausnahme über 6 ng/kg/min. Der Angiotensinbedarf schwankte hier zwischen 8 und 24 ng/kg/min, wobei 5 der 6 Patienten 12 oder mehr ng/kg/min brauchten. DEROT folgert aus diesen Ergebnissen, daß eine Pressordosis von 6 ng/kg/min und weniger für die essentielle Hypertonie charakteristisch ist. Ein Angiotensinverbrauch von 8 ng/kg/min und mehr spricht für eine renovasculäre Hypertonie.

HOCKEN und KARK (71) beurteilen den Test aufgrund eigener Untersuchungen bei 75 Personen positiv. Sie geben den mittleren Angiotensinverbrauch bei Normotonikern mit 4,5 ng/kg/min an. In der Gruppe der Patienten mit nicht renovasculärer Hypertension - insgesamt 53 Fälle - betrug der Mittelwert 6,o ng/kg/min bei einer Streuung der Einzelwerte von 1,2 - 12,3 ng. Die Autoren haben 7 renovasculäre Hypertoniker untersucht. Alle Patienten sind später operiert worden. Präoperativ betrug die mitt-

lere Pressordosis 13,7 ng/kg/min. Die Einzelwerte schwankten von lo,8 bis über 16 ng/kg/min. In allen Fällen sank die benötigte Pressordosis postoperativ auf Werte unter 6 ng/kg/min. Der Mittelwert der postoperativ gemessenen Pressordosen betrug 3,8 ng/kg/min. Bei allen Patienten konnte durch die Operation eine Normalisierung der RR-Werte erzielt werden.

Abweichend von KAPLAN und SILAH ermittelten HOCKEN und KARK für die renovasculäre Hypertonie einen Angiotensinverbrauch von über lo ng/kg/min. Bei Pressordosen zwischen 8 und lo ng soll nach ihren Erfahrungen eine allgemeine Arteriosklerose vorliegen. Sie halten den Test zur Unterscheidung der renalen Hypertonie von der essentiellen für geeignet, nicht jedoch zur Abgrenzung von malignen Hypertonien anderer Ätiologie. Die Reproduzierbarkeit des Testes wird als unbefriedigend angesehen. Die ausschließliche Abhängigkeit der Gefäßreaktivität vom Renin-Angiotensin-Mechanismus, die der Test theoretisch voraussetzt, wird von den Autoren bezweifelt. Sie verweisen auf eine Reihe anderer Faktoren, z.B. Elektrolytverteilung in der Gefäßwand und neurale Faktoren sowie den unterschiedlichen Abbau des zugeführten Hypertensins infolge unterschiedlicher Aktivität der Amino - peptidasen.

HALLWACHS et al.(12) beurteilen den Wert des Testes aufgrund eigener Untersuchungen an 45 Hochdruckkranken positiv. Bei 14 operierten Patienten mit einer nephrogenen Hypertonie wurde das postoperative Blutdruckverhalten mit dem präoperativen Testergebnis verglichen. In 12 Fällen brachte die Operation den durch den Test vorausgesagten Erfolg. Die Untersucher betonen jedoch, daß keine eindeutige Korrelation zwischen positivem Test und Operationserfolg besteht. Daher sollte die Operationsindikation auch von anderen Kriterien, z.B. seitengetrenn-

te Nierenfunktionsprüfungen, abhängig gemacht werden. Sie glauben jedoch bei negativem Ausfall des Testes, die renale Genese einer Hypertonie mit Sicherheit ausschließen zu können.

Sicher ist die vorstehende Übersicht der veröffentlichten Arbeiten über den Angiotensin-Infusionstest nach KAPLAN und SILAH unvollständig. Sie hat jedoch gezeigt, daß die als Suchtest für Nierenarterienstenosen gedachte Angiotensin-Infusion sehr umstritten ist und ihr Wert von vielen Autoren bezweifelt wird.

II. Eigene Untersuchungen

1. Aufgabenstellung

Wir wollten uns von dem Wert des Tests für die Routinediagnostik in einem klinischen Zentrum für Hochdruckerkrankungen selbst überzeugen. Darüberhinaus sollte festgestellt werden, ob zwischen der pressorischen Wirksamkeit von Angiotensin II und anderen Größen (Serumnatrium und -kalium, Serumkreatinin, RR-Werten, Hypertoniedauer und Alter der Patienten) eine regelhafte Beziehung besteht.

Insgesamt wurden an der II.Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Städt.Krankenhaus Westend seit 1965 95 Hypertoniker verschiedener Genese nach den von KAPLAN und SILAH angegebenen Testkriterien untersucht. Alle Patienten waren stationär im Krankenhaus aufgenommen und wurden vor dem Angiotensin-Infusionstest einer eingehenden klinischen Durchuntersuchung unterzogen. Die Fälle, deren Diagnose zweifelhaft erschien, wurden nicht in die Auswertung der Ergebnisse einbezogen, so daß abschließend nur über 76 Patienten berichtet wird, deren Diagnose jedoch klinisch weitgehend gesichert ist.

Als Kontrolle wurde der KAPLAN'sche Test bei 17 Normotonikern durchgeführt. Bei 15 dieser Probanden erfolgte die Untersuchung ambulant.

2. Methodik

Alle Probanden, einschließlich der ambulant untersuchten Normotoniker, erhielten für mindestens 3 Tage vor dem Test eine Diät, die loo mval Natrium pro Tag enthielt. Mindestens eine Woche vor dem Versuch wurden bei allen

Hypertonikern Antihypertensiva und Diuretika abgesetzt.

Zu Beginn der Untersuchungen wurde bei horizontaler Lagerung eine 5 %ige Glukoselösung in eine Armvene infundiert. Dazu wurde eine Infusionspumpe (Fa.Braun-Melsungen) benutzt, die durch insgesamt 12 unterschiedliche Infusionsgeschwindigkeiten eine stufenweise Regulierung der zugeführten Menge pro Zeiteinheit gestattete.

In Abständen von 5 Minuten wurde in den folgenden 3o Minuten bei gleichbleibender Infusionsgeschwindigkeit der Blutdruck mittels einer Manschette und eines Quecksilbermanometers am anderen Arm gemessen. In der Regel waren die diastolischen Blutdruckwerte nach 3o Minuten konstant. In einigen Ausnahmefällen, in denen die diastolischen Werte nach dieser Zeit noch nicht stabil waren, wurde die Glukoseinfusion unter Blutdruckkontrolle fortgesetzt, bis mindestens 3 RR-Werte, in Abständen von 5 Minuten gemessen, gleich waren.
Der zuletzt gemessene diastolische Blutdruckwert wurde als Ausgangswert für die dann folgende Hypertensininfusion festgesetzt. Dazu wurden vor Beginn der Kontrollperiode 2,5 mg Hypertensin Ciba zunächst in loo ml steriler 5 %iger Glukose gelöst. 4 ml dieser Lösung wurden dann in eine 496 ml 5 %ige Glukose enthaltende Flasche gefüllt. 1 ml der auf diese Weise bereiteten Glukoselösung enthielt 2oo ng Hypertensin.

Im Anschluß an die Kontrollperiode wurde die Hypertensinlösung in dieselbe Armvene infundiert. Die zugeführte Hypertensinmenge wurde dabei durch die Infusionsgeschwindigkeit der Pumpe bestimmt. Durch zusätzliche Änderung der Konzentration der Lösung konnte durch Einfügen von Zwischenstufen eine kontinuierliche schrittweise Dosiserhöhung erzielt werden.

In der Regel wurde die Infusionsgeschwindigkeit der Pumpe so gewählt, daß zunächst etwa 2 ng/kg/min gegeben wurden. Dabei wurden in Abständen von 2 min die Blutdruckwerte kontrolliert. Nach je 1o min wurde die zugeführte Hypertensindosis durch Umschalten auf die nächste Infusionsstufe erhöht, bis die diastolischen RR-Werte von mindestens 3 Messungen um 2o mm Hg über dem in der Kontrollperiode ermittelten Ausgangswert lagen.
Die dazu benötigte Hypertensinmenge ergab die KAPLAN' sche Pressordosis und wurde in ng/kg Körpergewicht/min angegeben. Einige der untersuchten Patienten reagierten bereits bei der Gabe von 2 ng/kg/min mit einer Erhöhung der diastolischen RR-Werte um 2o mm Hg. In diesen Fällen wurde die Infusion unterbrochen und nach Normalisierung der Blutdruckwerte mit einer geringeren Dosis fortgesetzt, die dann schrittweise bis zur Pressordosis erhöht wurde.
Die Infusion wurde laufend überwacht, so daß die Vortäuschung eines hohen Hypertensinbedarfs durch paravenöse Infusion ausgeschlossen werden konnte. Nach Ermittlung der Pressordosis wurde die Infusion abgebrochen. Abschließend wurden die Blutdruckwerte bis zur annähernden Normalisierung auf die Ausgangswerte kontrolliert.

3. Untersuchte Personen und Einteilung in Gruppen nach Diagnosen

a) Normotoniker

Als Normalkollektiv dienten 17 gesunde Normotoniker (freiwillige Versuchspersonen). 15 dieser Probanden waren Angehörige der Klinik. Bei ihnen wurde die Untersuchung ambulant durchgeführt. Das Normalkollektiv

wird durch 2 normotone Patienten, die an einer Lumbago bzw. an funktionellen Oberbauchbeschwerden litten, auf eine Gesamtzahl von 17 ergänzt. In keinem der Fälle waren in der Familie Hochdruckerkrankungen bekannt. Auch die ambulant untersuchten Testpersonen bekamen für 3 Tage vor der Untersuchung eine Diät, die pro Tag loo mäq Natrium enthielt. Bei 14 der 17 Normotoniker wurde die Natriumkonzentration im Serum am Untersuchungstag bestimmt. Bei einer Streuung der Einzelwerte von 135 bis 145 mVal/l betrug der Mittelwert 14o,2 mVal/l. Das mittlere Lebensalter betrug in diesem Kollektiv 29,7 Jahre. Der mittlere arterielle Ausgangsblutdruck (aus diastolischem Blutdruck + 1/3 Blutdruckamplitude bestimmt) lag bei 92,7 mm Hg, die Standardabweichung betrug 7,65 mm Hg.

b) Beginnende essentielle Hypertonie

Als beginnende essentielle Hypertonie gilt eine relativ kurzfristig bestehende arterielle Blutdruckerhöhung mit diastolischen RR-Werten unter 12o mm Hg, bei der bezüglich der Ätiologie keine Ursachen gefunden werden. Es bestehen klinisch keine cardialen Dekompensationszeichen und keine Einschränkung der Nierenfunktion.
Zu diesem Kollektiv gehören 26 Patienten, die sich wegen ihrer Hypertonie in stationärer Behandlung befanden. Es handelte sich überwiegend um junge Patienten mit z.T. labiler Hyp ertonie, deren Anamnese verhältnismäßig kurz war und im Mittelwert 3,37 J ahre zurückreichte. Eine familiäre Hypertoniebelastung bestand bei 13 dieser Personen. Im einzelnen wurden folgende Routineuntersuchungen durchgeführt:

1. Nierenarteriographien in 14 Fällen,
2. iv.-Pyelogramme bei 21 Patienten,
3. bei allen Testpersonen wurde außerdem eine Nierendiagnostik durchgeführt, die sich auf die Kontrolle der harnpflichtigen Substanzen im Serum (Kreatinin), die Bestimmung des Konzentrationsvermögens der Niere und auf die chemische und mikroskopische Kon - trolle der Urinbefunde erstreckte.
   Bei 25 Patienten wurde außerdem die Phenolrotausscheidung geprüft.
4. Von allen Patienten lagen EKG-Befunde und Röntgenbefunde der Thoraxorgane vor.
5. Bei 25 Angehörigen dieses Kollektivs wurde eine Funduskopie durchgeführt.
6. In den letzten 14 Tagen vor dem Test wurden bei allen Probanden wiederholt Serumnatriumbestimmungen durchgeführt.

Befunde:

1. In keinem der 14 Fälle ergab die Angiographie einen Anhalt für das Vorliegen einer Nierenarterienstenose.
2. Alle iv.-Pyelogramme wurden unauffällig befunden.
3. Eine Erhöhung des Kreatinin im Serum lag nicht vor. Die Streubreite der Einzelwerte lag zwischen o,66 und 1,14 mg%. Der Mittelwert betrug o,88 mg%.
   Bei normalem Urinkonzentrationsvermögen waren die chemischen und mikroskopischen Urinbefunde unauffällig.
   In keinem der 25 Fälle ergab die Phenolrotprobe einen Hinweis auf eine Einschränkung der Nierenfunktion. Bei einem Mittelwert von 42,4 % nach 15 Minuten lagen die Einzelergebnisse zwischen 28,8 und 55,5 %.

4. Die EKG-Befunde und die Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane zeigten keine oder nur geringfügige Hypertoniefolgen an.
5. Bei keinem der Patienten dieser Gruppe fanden sich Augenhintergrundsveränderungen, die über das Stadium I (nach Keith und Wagner) des Fundus hypertonicus hinausreichten.
6. In keinem Fall lag eine Erniedrigung des Serum - natriumspiegels vor. Die Natriumwerte lagen zwischen 135 und 146 mVal/l. (Alle Na^+-Bestimmungen sind Mittelwerte von 2-3 Messungen in den letzten Tagen vor dem Test).
   Der mittlere arterielle Blutdruck betrug in dieser Gruppe 107,8 mm Hg.

c) Fortgeschrittene essentielle Hypertonien

Diese Gruppe umfaßte 13 Hypertoniker mit länger bestehender Hypertension. Die Anamnese betrug hier im Mittel 8,4 Jahre. Das Durchschnittsalter war dementsprechend höher und lag bei 44, 8 Jahren. Alle Patienten waren stationär aufgenommen. Sie wurden vor dem Test nicht antihypertensiv behandelt. 8 der 13 Pa - tienten dieses Kollektivs wiesen eine familiäre Hypertoniebelastung auf.
Von allen 13 untersuchten Hypertonikern lagen Nierenarteriogramme vor. In keinem Fall bestand eine Nierenarterienstenose, jedoch zeigten sich bei 7 der 13 Patienten leichte Wandunregelmäßigkeiten an den Nierenarterien, die auf atheromatöse Plaques im Rahmen einer allgemeinen Arteriosklerose schließen ließen.

In 10 Fällen wurden iv.-Pyelographien durchgeführt, die keine krankhaften Veränderungen zeigten.
Die Prüfung der Nierenfunktion ergab bei keinem der 13 Patienten eine Erhöhung des Serumkreatinin. Die

einzelnen Ergebnisse lagen zwischen o,7o und 1,15 mg %. Der Mittelwert betrug o,89 mg%. Alle Patienten wiesen unauffällige Urinsedimentbefunde auf.
6 von insgesamt 11 Phenolrotproben zeigten eine Einschränkung der Farbstoffeliminierung mit Werten zwischen 25 und 29 % nach 15 Minuten.
Die Röntgenaufnahmen des Thorax zeigten zum überwiegenden Teil eine Linksverbreiterung des Herzens, im EKG fanden sich Zeichen der Linksherzbelastung (Linkshypertrophie nach dem Sokolow-Lyon-Index, linksventrikuläre Erregungsrückbildungsstörungen, pathologischer Linkstyp). Die Funduskopie ergab mit 2 Ausnahmen bei allen Patienten mit fortgeschrittener essentieller Hypertonie Veränderungen im Sinne eines Fundus hypertonicus I - II (Keith-Wagner).
Eine Hyponatriämie bestand in keinem Fall. Bei einer Streuung zwischen 138 und 145 mVal/l betrug der Mittelwert 14o,8 mVal/l. Der mittlere arterielle Blutdruck dieses Kollektivs lag bei 14o,1 mm Hg.
In keinem Fall lag eine maligne Hypertonie vor.

d) Nierenarterienstenosen mit Hypertonie

Diese Gruppe umfaßt 19 Patienten mit röntgenologisch nachgewiesener Nierenarterienstenose bei Hypertension. Bei 8 dieser Patienten wurden seitengetrennte Clearance-Untersuchungen durchgeführt. Nur in 4 Fällen konnte dadurch eine sichere hämodynamische Wirksamkeit der Nierenarterienstenosen nachgewiesen werden. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen unterrichtet die Tabelle V. Die Zusammenstellung dieses Kollektivs erfolgte ohne Berücksichtigung der Ergebnisse der seitengetrennten Nierenfunktionsprüfungen.
Bei 3 der 19 Patienten zeigten die Funduskopie und Nierenfunktionsprüfungen einen malignen Charakter der Hypertonie an (Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen im Serum, Fundus hypertonicus III - IV und dia-

stolische RR-Werte über 12o mm Hg). Das Durch - schnittsalter dieser Gruppe betrug 43,7 Jahre, der Mittelwert der Hypertonie-Anamnese lag bei 5,4 Jahren. Eine familiäre Hypertoniebelastung ließ sich bei 7 der 19 Probanden eruieren. Die Röntgen-Thorax-Aufnahmen und die EKG-Befunde zeigten zum überwiegenden Teil geringe oder mäßige Hypertoniefolgen, in 3 Fällen lagen deutliche pathologische Veränderungen vor (pathologischer Linkstyp, Linksverspätung, zentrale Lungenstauung). Die Phenolrotprobe zeigte in 6 Fällen geringe bis mäßige Einschränkungen der Nierenfunktion.
4 Patienten aus dieser Gruppe wurden in der chirurgischen Abteilung des Westend-Krankenhauses operiert. In 2 Fällen konnte der Angiotensin-Infusionstest postoperativ wiederholt werden. Dabei ergab sich in einem Fall 3 Wochen nach Nephrektomie ein Abfall der Angiotensin-Pressordosis von zuvor 4,9 auf 3,6 ng/kg/min bei gleichzeitigem Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks von 165 auf 13o mm Hg. Im anderen Fall stieg die Pressordosis lo Wochen nach einer Bypass - Operation von 5,1 auf 7,4 ng/kg/min. Der mittlere arterielle Blutdruck war gleichzeitig von lo8,3 auf 96,7 mm Hg abgefallen.

e) Nierenparenchymerkrankungen

Diese Gruppe ist sehr inhomogen. Sie umfaßt insge - samt 15 Patienten, die alle stationär in der Klinik aufgenommen waren. Das Kollektiv setzt sich aus 6 Patienten mit chronischer Pyelonephritis, 6 mit chronischer Glomerulonephritis sowie 3 Fällen mit chronischer interstitieller Nephritis zusammen. Die klini - sche Diagnose stützte sich auf die Urinbefunde und

auf das Ergebnis der intravenösen Pyelographie, die in 13 der 15 Fälle durchgeführt wurde. Bei 8 Patienten wurde die Diagnose durch eine Nierenbiopsie bestätigt. Von 11 Fällen liegt eine Nierenarteriographie vor. In keinem Fall ergaben sich durch diese Untersuchung Hinweise für eine Nierenarterienstenose. In einem Fall wurde über die beschriebene Untersuchung hinaus die klinische Diagnose durch ein retrogrades Urogramm bestätigt. Bei 6 Patienten wurde ein Isotopennephrogramm angefertigt. Zum Zeitpunkt der Angiotensininfusionen bestanden bei 11 Patienten latente oder manifeste Nierenfunktionseinschränkungen. In 9 Fällen betrug die Phenolrotausscheidung 28,5 % oder weniger. Signifikante Erhöhungen des Serumkreatinin fanden sich bei 5 Personen. Die Augenhintergrundspiegelung ergab in dieser Gruppe keine oder leichte bis mäßige hypertone Veränderungen (o-II).

f) Lebercirrhosen mit Ascites

3 Patienten mit histologisch gesicherter Lebercirrhose mit Ascites wurden untersucht. In 2 Fällen wurde röntgenologisch eine ausgeprägte Ösophagusvaricosis nachgewiesen. Ein Hypertonus bestand nicht. Zum Zeitpunkt des Angiotensin-Infusionstestes lag das Serumnatrium im Normbereich. Die Patienten wurden vor der Untersuchung nicht mit Diuretika behandelt und erhielten die gleiche Diät wie die Patienten anderer Kollektive. Abschließend sind die einzelnen Untersuchungsergebnisse der 6 Gruppen in der Tabelle II zusammengefaßt.

1) **Normotoniker**

Patient Nr.	Alter (Jahre)	Geschl.	Anamnese (Jahre)	AMD mm Hg	Fundus +)	EKG	Thorax	Phenolrotausscheidg. /15 min	Na mVal /l	Ka mVal /l	Kreatinin mg %	Angiotensin-Pressordos.i. ng/kg/min.
1	26	m		91,7								8,5
2	29	w		96,7					142			7,7
3	35	m		91,7								7,3
4	28	m		91,7					139			7,1
5	25	w		1o3,3					134			6,9
6	33	m		95,o					141			6,7
7	37	w		91,7					142			8,1
8	27	m		1oo,o					141			8,6
9	46	w		73,3					138			4,5
1o	33	m		1o3,3								8,1
11	26	m		88,3					145			6,3
12	3o	m		83,3					145			5,7
13	25	w		96,7								8,1
14	29	m		83,3					138			6,9
15	26	m		96,7								6,9
16	23	w		9o,o					142			3,1
17	27	m		1oo,o					135			7,8

Tabelle II

+) nach Keith und Wagner

2) Beginnende essentielle Hypertonien

Patient Nr.	Alter (Jahre)	Geschl.	Anamnese (Jahre)	AMD mm Hg	Fundus +)	EKG	Thorax	Phenolrotausscheid.	Na mVal /l	Ka mVal /l	Kreatinin mg%	Angiotensin-Pressordos.i. ng/kg/min
1	24	m	o,5	1o8,9	O	oB	oB	37,8	142	4,38	1,14	6,6
2	25	m	3,o	1o5,o	O	oB	oB	55,5	14o	4,53	1,o4	5,4
3	22	m	8,o	1o6,7	O	oB	oB	5o,o	135	3,4o	1,o7	5,9
4	27	m	1,o	126,7	O	oB	oB	49,8	141	4,3o	o,83	6,4
5	38	m	1,o	113,3	I	oB	(+)	44,o	146	4,17	o,74	6,6
6	26	m	2,o	116,7	O	oB	oB	41,o	139	4,42	o,85	2,4
7	33	m	5,o	1o8,3	I	oB	oB	37,9	141	4,35	o,91	6,5
8	23	m	3,o	11o,o	O	oB	oB	41,o	14o	3,85	o,9o	4,9
9	23	m	8,o	1o6,o	O	oB	(+)	44,6	142	4,o6	o,82	5,1
10	26	m	o,5	98,3	O	oB	oB	37,o	139	3,8o	1,1o	4,o

Fortsetzung der Tabelle II

+) nach Keith und Wagner

Beginnende essentielle Hypertonien

Patient Nr.	Alter (Jahre)	Geschl.	Anamnese (Jahre)	AMD mm Hg	Fundus +)	EKG	Thorax	Phenolrotausscheidg. /15 min	Na mVal /l	Ka mVal /l	Kreatinin mg %	Angiotensin-Pressordos. i. ng/kg/min
11	23	m	--	88,3	0	oB	oB	47,o	145	3,65	o,78	4,o
12	35	m	3,o	111,7	0	oB	oB	48,7	136	3,8o	o,82	9,2
13	28	m	o,5	111,7	0	oB	(+)	--	144	3,7o	o,79	5,6
14	23	m	3,o	12o,o		+	oB	54,o	138	3,9o	o,8o	4,8
15	28	w	5,o	1o3,3	I	oB	(+)	28,8	136	3,79	o,83	4,7
16	34	m	5,o	12o,o	I	oB	(+)	32,o	142	4,34	1,o6	6,4
17	48	m	5,o	1o5,o	0	oB	oB	32,o	139	4,18	o,66	4,9
18	21	m	2,o	12o,o	0	oB	(+)	38,8	138	4,4o	o,75	2,o
19	28	m	15,o	1o3,3	0	oB	(+)	39,o	14o	4,17	o,82	4,7
20	31	m	o,5	123,3	0	oB	(+)	32,4	144	4,2o	1,o1	3,3
21	32	m	7,o	11o,o	I	(+)	oB	52,o	142	3,14	o,94	6,o
22	27	m	7,o	1oo,o	I	oB	(+)	52,o	139	4,58	o,87	7,3
23	15	w	1,5	96,7	0	(+)	(+)	35,9	141	4,22	o,81	5,7
24	21	m	o,25	96,7	0	oB	oB	43,7	136	4,o9	o,95	3,1
25	21	w	o,5	1oo,o	0	oB	(+)	45,3	142	3,88	o,7o	3,6
26	24	m	o,5	93,3	0	oB	oB	4o,o	14o	4,25	o,92	6,2

+) nach Keith und Wagner

Fortsetzung der Tabelle II

(3)

Fortgeschrittene essentielle Hypertonien

Patient Nr.	Alter (Jahre)	Geschl.	Anamnese (Jahre)	AMD mm Hg	Fundus+)	EKG	Thorax	Phenolrotausscheidg. /15 min	Na mVal /l	Ka mVal /l	Kreatinin mg %	Angiotensin-Pressordos.i. ng/kg/min
1	29	w	5,5	141,7	O	(+)	+	34,5	14o	4,12	o,82	3,8
2	26	m	o,5	133,3	I	(+)	(+)	-	138	4,2o	o,83	7,5
3	43	w	o,1	133,3	I	++	(+)	26,6	141	3,92	o,89	4,5
4	38	w	7,o	166,7	O	(+)	(+)	33,3	141	3,55	o,7o	5,6
5	56	w	6,o	125,o	I	oB	+	29,o	14o	4,42	o,82	4,5
6	51	m	9,o	14o,o	I	(+)	+	43,o	139	4,45	1,1o	4,9
7	57	m	14,o	13o,o	II	oB	++		141	4,oo	1,11	5,9
8	56	m	6,o	16o,o	II	+	(+)	29,o	142	3,75	1,15	2,6
9	32	m	14,o	133,3	I	oB	oB	45,o	145	3,82	o,8o	2,1
10	47	w	17,o	133,3	II	+	(+)	34,3	143	4,2o	o,74	8,2
11	46	w	24,o	17o,o	I	++	(+)	25,o	138	3,8o	o,71	2,3
12	54	w	4,o	131,7	I	oB	oB	28,o	141	4,18	o,82	3,3
13	47	m	2,5	123,3	II	+	+	27,o	141	3,84	1,o5	8,o

+) nach Keith und Wagner

Fortsetzung der Tabelle II

ient	Alter (Jahre)	Geschl.	Anamnese (Jahre)	AMD mm Hg	Fundus+)	EKG	Thorax	Seite der Stenose	Phenolrotausscheidg. /15 min	Na mVal /l	Ka mVal /l	Kreatinin mg%	Angiotensin-Pressordos.i. ng/kg/min
	57	m	2,o	166,7	III	++	oB	li	29,5	138	4,5	1,11	8,1
	45	m	o,2	13o,o	IV	+	+	li	36,9	134	4,32	o,88	22,3
	18	m	o,5	1o8,3	O	(+)	oB	unt.Pol-Art.re	49,5	14o	4,42	o,94	5,1
	24	m	14,o	143,3	I	+	oB	bds.re > li	43,o	137	4,25	o,93	5,4
	5o	m	3,o	143,3	III	++		li		143	4,4o	1,o1	2,7
	26	m	16,o	12o,o	O	oB	oB	li	31,o	14o	4,4o	o,75	2,4
	4o	m	1,o	133,3	O	oB	oB	re unt.Pol-Art.		137	4,2o	1,44	4,8
	6o	w	1,o	165,o	II	+	++	re	35,o	138	4,29	o,93	4,9
	63	m	1o,o	126,7	III	+	+	li	27,1	14o	3,9o	1,24	4,7
	47	m	1,o	135,o	II	+	+	li	18,7	141	4,58	1,32	6,7
	45	w	1o,o	138,3	O	oB	oB	li	38,5	135	3,8o	1,o3	1o,7/14,3
	6o	m	8,o	136,7	II	+	+	Na-Verschl.re		141	3,78	o,82	6,5
	43	w	7,o	136,7	I	+	oB	re	29,o	141	4,o6	o,94	5,8
	54	m	1,o	146,7	III	+	(+)	li	28,o	138	3,85	o,97	2o,5
	17	m	1,o	98,3	O	oB	oB	unt.Pol-Art.re	34,1		4,48	1,o2	7,5
	41	m	4,o	128,3	O	+	(+)	li	36,4	144	4,o4	o,97	3,1
	57	m	2,o	148,3	II	+	oB	li	19,6	139	4,56	1,42	15,o
	24	m	8,o	1o6,7	O	oB	oB	unt.Pol-Art.re	57,5	15o	4,54	o,94	12,3
	6o	w	14,o	111,7	II	+	+	bds.li > re		141	4,89	2,35	11,o

nach Keith und Wagner

Fortsetzung der Tabelle II

Nierenparenchymerkrankungen

(5)

Patient Nr.	Alter (Jahre)	Geschl.	Anamnese (Jahre)	AMD mm Hg	Fundus+)	EKG	Thorax	Phenolrotausscheidg. /15 min	Na mVal /l	Ka mVal /l	Kreatinin mg%	Angiotensin-Pressordos.i. ng/kg/min
1	49	m	6,o	136,7	I	+	+		141	4,2o	1,82	6,1
2	27	m	---	133,3	O	oB	oB		142	4,82	2,o3	6,2
3	51	w	5,o	126,7	O	(+)	oB	5,6	14o	4,4o	2,42	5,7
4	51	w	4,o	1o1,7	II	oB	oB	3o,6	143	4,18	o,73	15,4
5	39	m	11,o	135,o	I	(+)	(+)	26,o	146	4,13	o,89	5,4
6	54	m	o,5	146,7	I	++	+	2o,o	134	4,15	1,o4	7,o
7	54	m	12,o	12o,o	I	+	oB	22,8	146	4,oo	o,9o	5,7
8	35	w	8,o	151,7	O	oB	+	37,5	138	3,55	o,81	14,5
9	37	w	5,o	135,3	I	oB	oB	26,1	14o	4,18	o,92	7,1
10	24	w	o,25	16o,o	O	oB	oB	38,o	135	3,94	1,o6	8,5
11	27	w	17,o	133,3	O	oB	oB	24,o	141	4,16	1,38	5,8
12	28	w	9,o	128,3	I	oB	oB	28,5	142	4,45	o,85	8,2
13	33	w	15,o	123,3	O	(+)	oB	1o,o	142	4,36	1,93	3,5
14	45	m	o,5	116,7	O	oB	oB	37,o	138	3,92	1,o2	9,9
15	31	w	o,5	113,3	O	oB	oB	22,o	142	3,77	o,87	14,6

+) nach Keith und Wagner

Fortsetzung der Tabelle II

Erläuterung: 1 - 3 Chron. interstitielle Nephritis
4 - 9 Chron. Pyelonephritis
10 - 15 Chron. Glomerulonephritis

Lebercirrhose mit Ascites

(6)

Patient Nr.	Alter (Jahre)	Geschl.	Anamnese (Jahre)	AMD mm Hg	Fundus+)	EKG	Thorax	Phenolrotausscheidg. /15 min	Na mVal /l	Ka mVal /l	Kreatinin mg%	Angiotensin-Pressordos.i. ng/kg/min
1	67	w	-	11o	0	oB	(+)	-	145	3,28	-	14,3
2	51	w	-	1o6,7		oB	oB		142	4,o2	o,55	18,6
3	4o	m	-	1o3,3		oB	oB		146	4,6o	1,o3	46,o

+) nach Keith und Wagner

Fortsetzung zu Tabelle II

Erläuterungen zu Tabelle II

AMD = arterieller Mitteldruck (diastolischer Blutdruck + 1/3 der Blutdruckamplitude in mm Hg)

Thorax: (+) = geringe hypertone Veränderungen, z.B.linksbetontes Herz ohne Einengung des RCR

\+ = Linksverbreiterung des Herzens

++ = ausgeprägte hypertone Veränderungen, z.B.linksverbreitertes bzw.allseits verbreitertes Herz mit Zeichen der Lungenstauung

EKG: (+) = geringgradige linksventrikuläre Erregungsrückbildungsstörungen,Linkshypertrophie

\+ = deutliche Erregungsrückbildungsstörung

++ = pathologischer Linkstyp, Linksverspätung, Linksschenkelblock

Die Tabelle III gibt zur weiteren Charakterisierung der verschiedenen Gruppen eine Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Befunde. Die Ergebnisse bei den Lebercirrhosen sind in Anbetracht der kleinen Zahl der untersuchten Personen unberücksichtigt geblieben.

Eigenschaften der Gruppen

Gruppe	Normotoniker	beginnende essentielle Hypertonie	fortgeschrittene essentielle Hypertonie	Nierenparenchymerkrankungen	Niere arte ste
Anzahl	17	26	13	15	1
Alter (Jahre)	29,7 ± 5,7	27,2 ± 6,7	44,8 ± 1o,6	39,o ± 1o,8	43,
Gewicht (kg)	71,2 ± 11,1	77,6 ± 14,o	77,9 ± 11,5	66,3 ± 1o,3	73,
Hypertonusdauer (Jahre)		3,4	8,4	6,2	
Phenolrotprobe (%)		42,4 ± 7,4	32,2 ± 6,6	25,2 ± 9,8	34,
Arterieller Mitteldruck (mm Hg)	92,7 ± 7,6	1o7,8 ± 9,6	14o,1 ± 15,5	13o,7 ± 15,o	132,
Na^+ i.S. (mVal/l)	14o,2 ± 3,5	14o,3 ± 2,8	14o,8 ± 1,9	141,o ± 3,8	139,
K^+ i.S. (mVal/l)		4,o6 ± o,35	4,o2 ± o,26	4,15 ± o,3b	4,2
Kreatinin i.S. (mg%)		o,88 ± o,12	o,89 ± o,53	1,24 ± o,54	1,1

Tabelle III

4. Ergebnisse

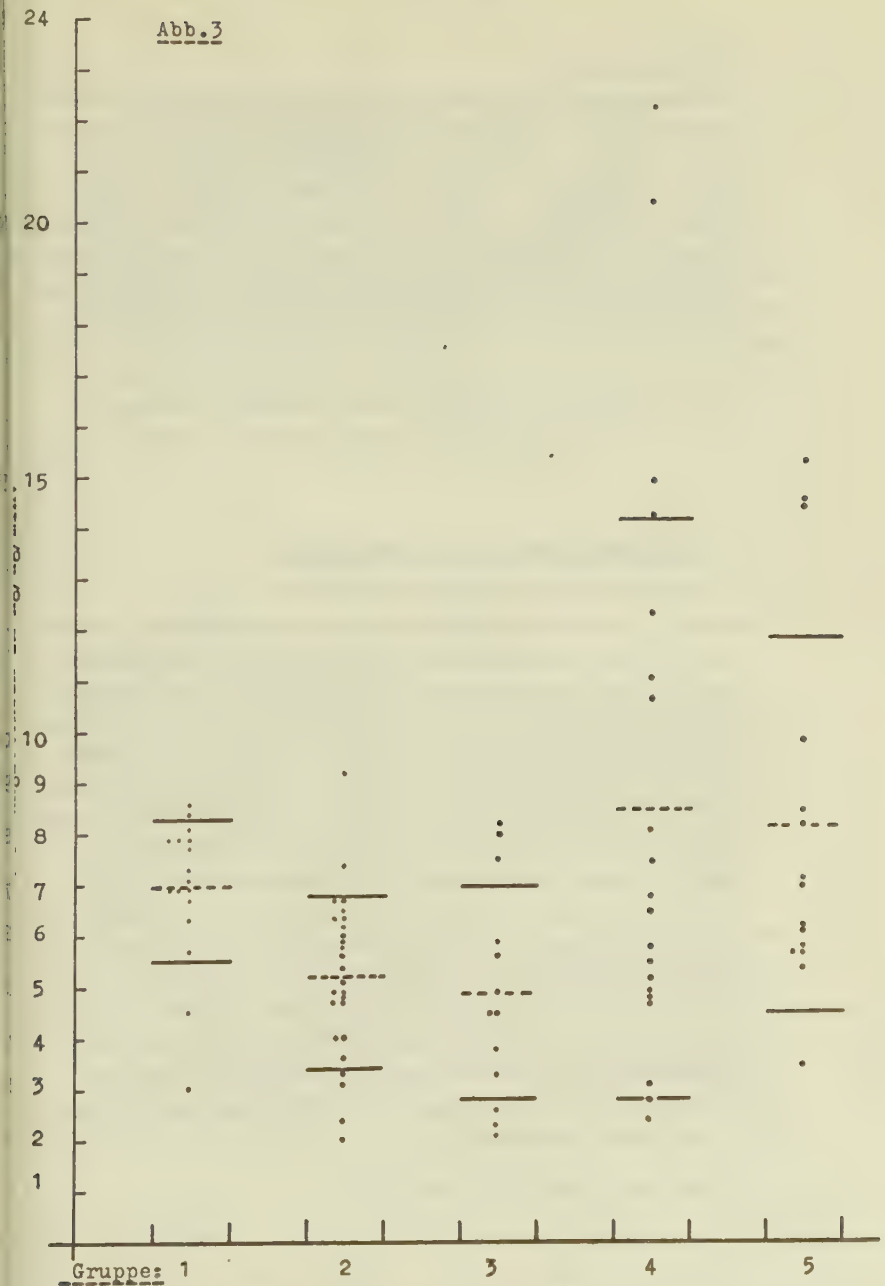
Die Tabelle IV zeigt eine vergleichende Gegenüberstellung der bei den einzelnen Gruppen gefundenen mittleren Pressordosen und der Standardabweichungen. Die rechte Spalte zeigt die nach dem "t"-Test ermittelten Signifikanzen der Gruppenunterschiede.

Gruppe	Zahl	Pressordosis Angiotensin (ng/kg/min) Mittelwert und Standardabweichung	Signifikanz der Unterschiede nach dem "t"-Test
Normotoniker	17	6,96 ± 1,44	
beginnende essentielle Hypertonie	26	5,2o ± 1,59	gegen Gruppe 1 P = o,oo5 - o,ol
fortgeschr. essentielle Hypertonie	13	4,86 ± 2,o9	gegen Gruppe 1 P = o,o25 - o,o5 gegenüber Gruppe 2 P = o,35 - o,14
Nierenarteriensteno-sen	19	8,49 ± 5,73	gegen Gruppe 1 P = o,4o - o,45 gegen Gruppe 2 P = o,2o - o,25 gegen Gruppe 3 P = o,3o - o,35
Nierenparenchymerkrankungen	15	8,24 ± 3,73	gegen Gruppe 1 P = o,3o - o,35 gegen Gruppe 2 P = o,o5 - o,1o gegen Gruppe 3 P = o,15 - o,2o gegen Gruppe 4 P = o,4875 - o,49

Tabelle IV

Die eigenen Untersuchungen bestätigen die Beobachtungen von KAPLAN und SILAH, wonach bei essentiellen Hypertonikern eine größere vasculäre Angiotensin-Empfindlichkeit als bei Normotonikern besteht. Eine verminderte Angiotensin-Empfindlichkeit ließ sich dagegen bei Patienten mit Nierenarterienstenosen und Hypertonus nur bei einem Teil der eigenen Fälle nachweisen. Allerdings muß einschränkend gesagt werden, daß die hämodynamische Wirksamkeit der Nierenarterienstenosen nicht in allen Fällen bewiesen war. Diese Gruppe ist hinsichtlich der Ätiologie des Hypertonus wahrscheinlich inhomogen.
Signifikante Gruppenunterschiede bestanden nur zwischen den Normotonikern einerseits und den beginnenden sowie fortgeschrittenen essentiellen Hypertonikern anderer seits. Zwischen allen anderen Kollektiven wurden keine signifikanten Unterschiede der Angiotensinempfindlichkeit beim Test nach KAPLAN und SILAH gefunden.
Die 3 untersuchten normotonen hydropischen Lebercirrhosen verhielten sich entsprechend der KAPLAN'schen Voraussage und zeigten eine deutlich verminderte vasculäre Angiotensinempfindlichkeit.

In der Abbildung 3 sind die ermittelten Pressordosen einschließlich der Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Kollektive dargestellt.



Gruppe 1= Normotoniker, Gruppe 2= beg.ess.Hypertonien, Gruppe 3= fortgeschr.ess.Hypertonien, Gruppe 4= Nierenarterienstenosen, Gruppe 5= Nierenparenchymerkrankungen.

a) Normotoniker

Die mittlere Pressordosis bei Normotonikern betrug bei 15 untersuchten Personen 6,96 ng/kg/min. Die Standardabweichung wurde mit 1,44 ng/kg/min errechnet.
Die Streubreite der Einzelwerte ist in dieser Gruppe gering. Lediglich 4 Werte liegen außerhalb der Standardabweichung. Ein Vergleich der ermittelten Pressordosen mit den Ergebnissen von KAPLAN und SILAH sowie SIMMONS et al. ergibt eine weitgehende Übereinstimmung.

b) Beginnende essentielle Hypertonien

Gegenüber den Normalpersonen weist die Mehrzahl der essentiellen Hypertoniker eine größere vasculäre Angiotensinempfindlichkeit auf. Bei den beginnenden essentiellen Hypertonien beträgt die mittlere Pressordosis 5,2o ng/kg/min. Die Standardabweichung beträgt 1,59 ng/kg/min. Wie die Abbildung 3 zeigt, ergibt sich jedoch eine starke Streuung der Einzelwerte. Der im Vergleich mit dem Normal-Kollektiv kleinere Mittelwert des Angiotensin-Verbrauchs bestätigt also die von KAPLAN und SILAH beobachtete erhöhte Angiotensinempfindlichkeit von Patienten mit essentieller Hypertonie. Sie läßt jedoch wegen der erheblichen Streuung eine Aussage als diagnostisches Kriterium in Einzelfällen nicht zu. Während KAPLAN und SILAH's Ergebnisse bei einem Mittelwert von 3,1 ng/kg/min zwischen 1,1 und 5,o streuten, überschreiten 4 unserer 26 Patienten einen Wert von 6,5 ng/kg/min. Bei diesen 4 Patienten war das Nierenarteriogramm unauffällig.

c) Fortgeschrittene essentielle Hypertonien

Die Angiotensinempfindlichkeit der Patienten mit fortgeschrittener essentieller Hypertonie unterscheidet sich nicht wesentlich von der bei beginnender essentieller Hypertonie. Bei einem Mittelwert von 4,86 ng/kg/min und einer mittleren Standardabweichung von 2,o9 ng/kg/min zeigt sich, daß die erhöhte Angiotensinsensibilität bei längerem Bestehen einer essentiellen Hypertonie erhalten bleibt. Die Frage einer evtl. Verstärkung dieser Empfindlichkeit läßt sich jedoch aus den vorliegenden Werten nicht beantworten.

d) Nierenarterienstenosen

Die Mehrzahl der untersuchten Hypertoniker mit röntgenologisch gesicherter Nierenarterienstenose verhielt sich unter einer Angiotensin II-Infusion wie essentielle Hypertoniker. Eine verminderte Angiotensinempfindlichkeit wurde nur bei 7 der 19 getesteten Patienten gefunden. Bei 3 dieser Fälle bestand eine maligne Hypertonie.
Der Mittelwert der Pressordosis liegt in diesem Kollektiv bei 8,9 ng/kg/min. Bei einer Standardabweichung 5,73 ng/kg/min war jedoch eine sehr große Streuung der Einzelbefunde zu beobachten, die von 2,4 bis 22,3 ng/kg/min reichte. Bei 8 der Patienten dieses Kollektivs wurden seitengetrennte Clearance-Untersuchungen durchgeführt.

Die Tabelle V gibt einen Überblick über diese Fälle.

Erklärungen zu Tabelle V:

Die in der Tabelle V dargestellten Ergebnisse der seitengetrennten Clearance-Untersuchungen wurden mit der Methode nach STAMEY (72) ermittelt. Zur Erzielung einer größeren Diurese wurde eine Harnstoffinfusion durchgeführt.
Die in der Tabelle enthaltenen Zahlen sind Mittelwerte von je 3 Clearance-Perioden zu lo Minuten. +)

+) Die Untersuchungen wurden von Dr.med.Th.Dissmann und Dr.med.R.Gotzen durchgeführt.

Pat. Nr.	Alter	RR	Arteriographie	Na^+ i.S.	Fundus	ml/min re	ml/min li	ml/min/1.73 m^2 re	ml/min/1.73 m^2 li	ml/min/1.73 m^2 re	ml/min/1.73 m^2 li	Durchfluß offen / stenos.	Konzentration stenosiert / offen		PD ng
1 Zu.K.	6o	235/13o	Ausgeprägte NAS rechts	138	I-II	o,67	8,3o	21	75	1oo	31o	13	1o	o,72	4,9
2 Hö.H.	45	17o/1o5	Ausgeprägte NAS links, poststenot. Dilatation	134	IV	3,45	o,26	1o2	1o	359	47	13	1,4	o,3o	22,4
3 Be.E.	54	24o/13o	Subtot.Ver - schluß li.NA, schwere Arteriosklerose	138	III	11,1o	1,9o	6o	5	3o6	54	6	1,3	o,9o	8,1
4 Ho.H.	18	165/1oo	Segm.Arterienstenose re unten	146	O	3,1o	5,9o	61	8o	434	539	1,9	1,5	o,9o	5,2
5 Ma.G.	5o	2oo/115	mäßige NAS li, Aortensklerose	143	II-III	3,45	2,41	48	4o	214	182	1,5	1,2	o,97	2,7
6 Kr.R.	46	175/12o	mäßige NAS li, Aortensklerose	135	O	2,82	2,83	52	61	241	273	1,o	1,1	1,o5	1o,7 14,3
7 Kr.K.	24	19o/12o	fast occlusier. NAS bds.re < li	137	I	2,5o	2,85	5o	57	325	366	1,1	1,o	o,85	5,4
8 Sch.P.	26	16o/1oo	ausgeprägte NAS li	14o	O	2,7o	1,82	73	81	57o	659	1,5	1,6	o,92	2,4

Tabelle V

Die Ergebnisse dieser Untersuchung weisen bei 4 dieser Fälle eine hämodynamische Wirksamkeit der Nierenarterienstenosen auf. Auch in dieser Untergruppe von 4 Patienten mit nachgewiesener hämodynamischer Wirksamkeit der Nierenarterienstenose war die Angiotensinempfindlichkeit entgegen theoretischer Erwartungen sehr unterschiedlich. Nur 2 dieser Patienten zeigten mit 22,4 bzw. 8,1 ng/kg/min einen gesteigerten Angiotensin-Bedarf. Die beiden anderen Fälle benötigten 4,9 und 5,2 ng/kg/min (Tab.V, Pat.Zu.K.und Pat.Ho.H. (Pat.Nr.1 und Nr.4)). Die beiden Patienten mit gesteigerter Angiotensinempfindlichkeit bei nachgewiesener hämodynamisch wirksamer Nierenarterienstenose wurden später operiert. Nach der Resektion des betreffenden unteren Nierenpols bei Segmentarterienstenose hatte sich der Blutdruck bei dem 18-jährigen Patienten Ho. (Nr.4) normalisiert. Bei der Patientin Zu. (Nr.1) führte eine Entfernung der betroffenen Niere zwar nur zu einer vorübergehenden Normalisierung der Blutdruckwerte für ca. 3 Monate, ein erneuter RR-Anstieg ließ sich jedoch postoperativ durch Medikamente leichter beeinflussen.

Nach den beschriebenen Ergebnissen erlaubt die Angiotensinempfindlichkeit keine verbindliche Aussage über die hämodynamische Wirksamkeit einer röntgenologisch nachgewiesenen Nierenarterienstenose und über das postoperative Blutdruckverhalten. Für eine genaue Aussage über die Leistungsfähigkeit des Testes ist die Zahl unserer Patienten jedoch zu klein.

e) Nierenparenchymerkrankungen

Die Angiotensinempfindlichkeit ist in dieser Gruppe sehr unterschiedlich. Während die Mehrzahl der von KAPLAN und SILAH untersuchten Patienten eine erhöhte Angiotensinempfindlichkeit aufwies, erscheint die zu erwartende Pressordosis nach unseren Untersuchungen eher erhöht. Sie betrug im Mittel 8,49 ng/kg/min. Die Standardabweichung wurde mit 3,73 ng/kg/min errechnet. Im einzelnen ergab sich eine Streubreite der Ergebnisse zwischen 3,5 und 14,6 ng/kg/min.
Der Angiotensin-Bedarf der Patienten mit chronischer Glomerulonephritis und chronischer Pyelonephritis läßt sich nach den Ergebnissen der untersuchten Fälle nicht vorhersagen.

f) Lebercirrhose mit Ascites

Bei den 3 Patienten mit hydropischer Lebercirrhose war die vasculäre Angiotensinempfindlichkeit vermindert.

4. Beziehungen zwischen Pressordosis Angiotensin II und Serumnatrium, Serumkalium, Serumkreatinin, arteriellem Mitteldruck, Hypertoniedauer und Lebensalter

Voraussetzung für die Interpretation des Angiotensin - Infusionstestes ist die Kenntnis klinischer Untersu - chungsergebnisse, welche die Gefäßreagibilität gegen - über Angiotensin beeinflussen können. KAPLAN und SILAH haben die Beziehungen zwischen dem Rest-N, dem arteriellen Blut-pH, dem Serumnatrium und -kalium und dem arteriellen Blutdruck vor Testbeginn einerseits, sowie der ermittelten Pressordosis andererseits untersucht. Da - bei fanden sie keine Abhängigkeit der Werte. Das Fehlen einer Korrelation zwischen dem arteriellen Ausgangs - blutdruck, dem Serumnatrium und der Angiotensinempfindlichkeit des Gefäßsystems wird von anderen Autoren (58,6o) bestätigt.

Diese Ergebnisse wurden unter Verwendung der angegebenen Meßwerte noch einmal überprüft. Die ermittelte Pressor - dosis Angiotensin wurde im Punktdiagramm gegen

a) das Serumnatrium,
b) das Serumkalium,
c) den Serumkreatinin-Spiegel,
d) den arteriellen Mitteldruck vor Testbeginn,
e) die Hypertonusdauer und
f) das Lebensalter

aufgetragen. Die Abbildungen 4 - 9 stellen die Korrelationsbilder dar, die sich aus dieser Gegenüberstellung ergeben haben.

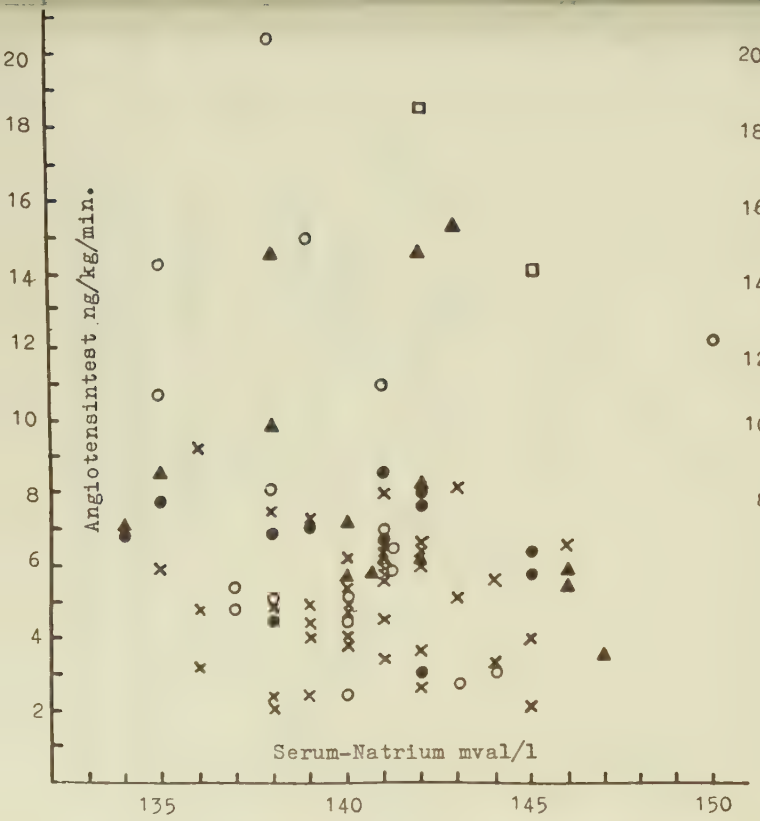


Abb.4.Beziehungen zwischen der Blutdruckwirkung von Angiotensin und dem Serum-Natrium.

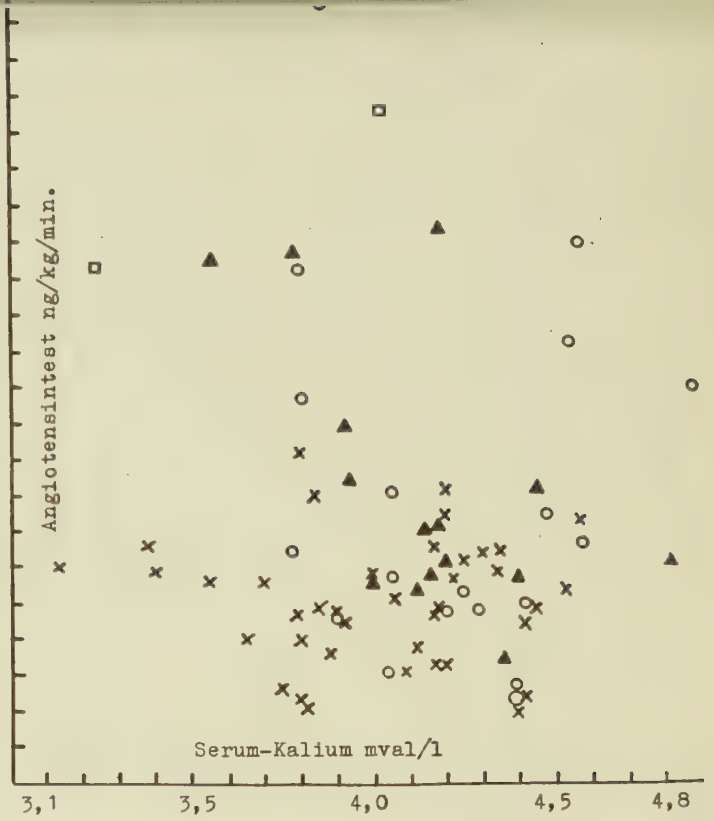
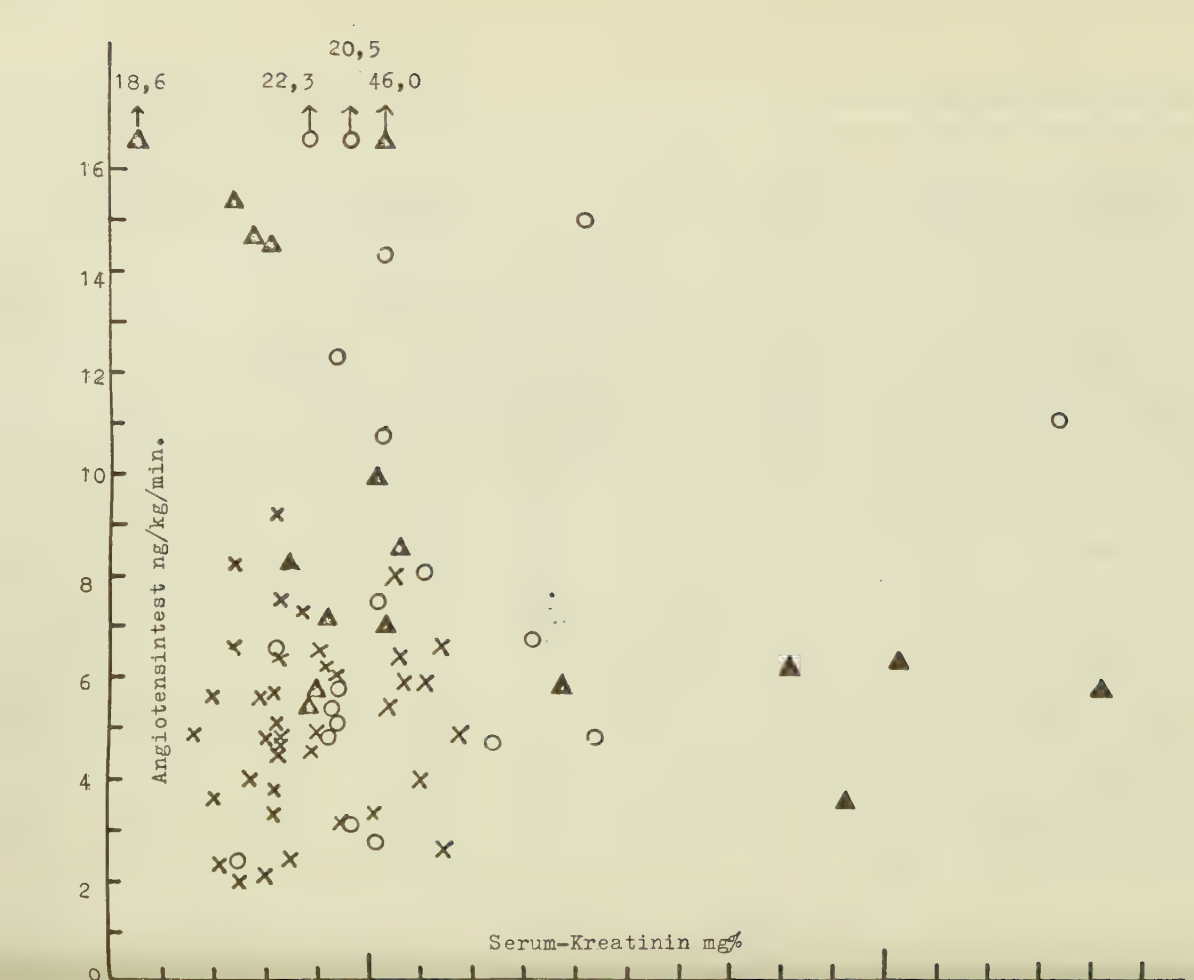


Abb.5.Beziehungen zwischen der Blutdruckwirkung von Angiotensin und dem Serum-Kalium.


20,5
18,6
22,3
46,0
16
14
12
10
8
6
4
2
0
Angiotensintest ng/kg/min.
Serum-Kreatinin mg%

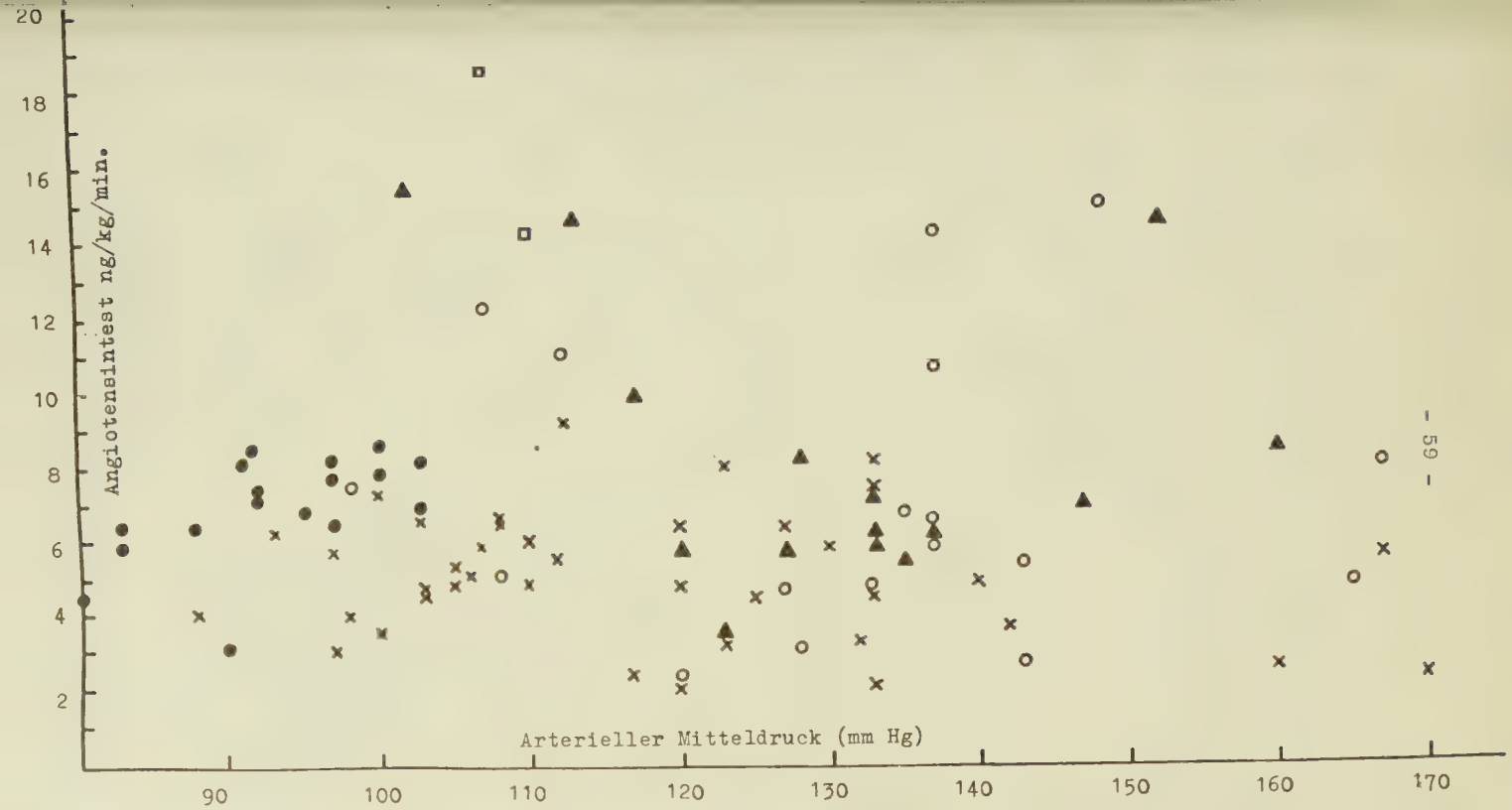


Abb.7. Beziehungen zwischen der Blutdruckwirkung von Angiotensin und dem arteriellen Mitteldruck bei Beginn der Angiotensin-Infusion

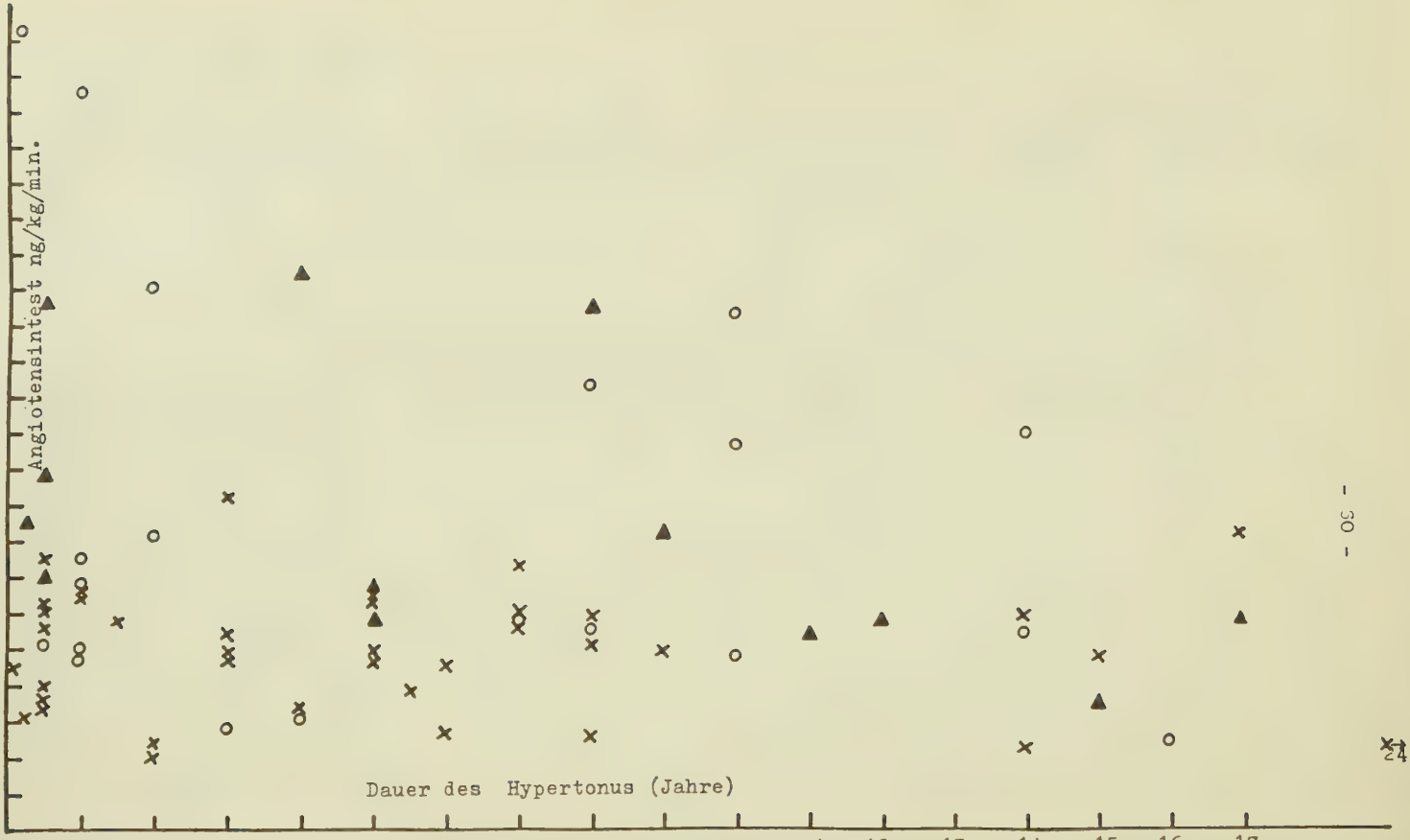


Abb.8 Beziehungen zwischen der Blutdruckwirkung von Angiotensin und der Dauer einer Hypertonie(Jahre)

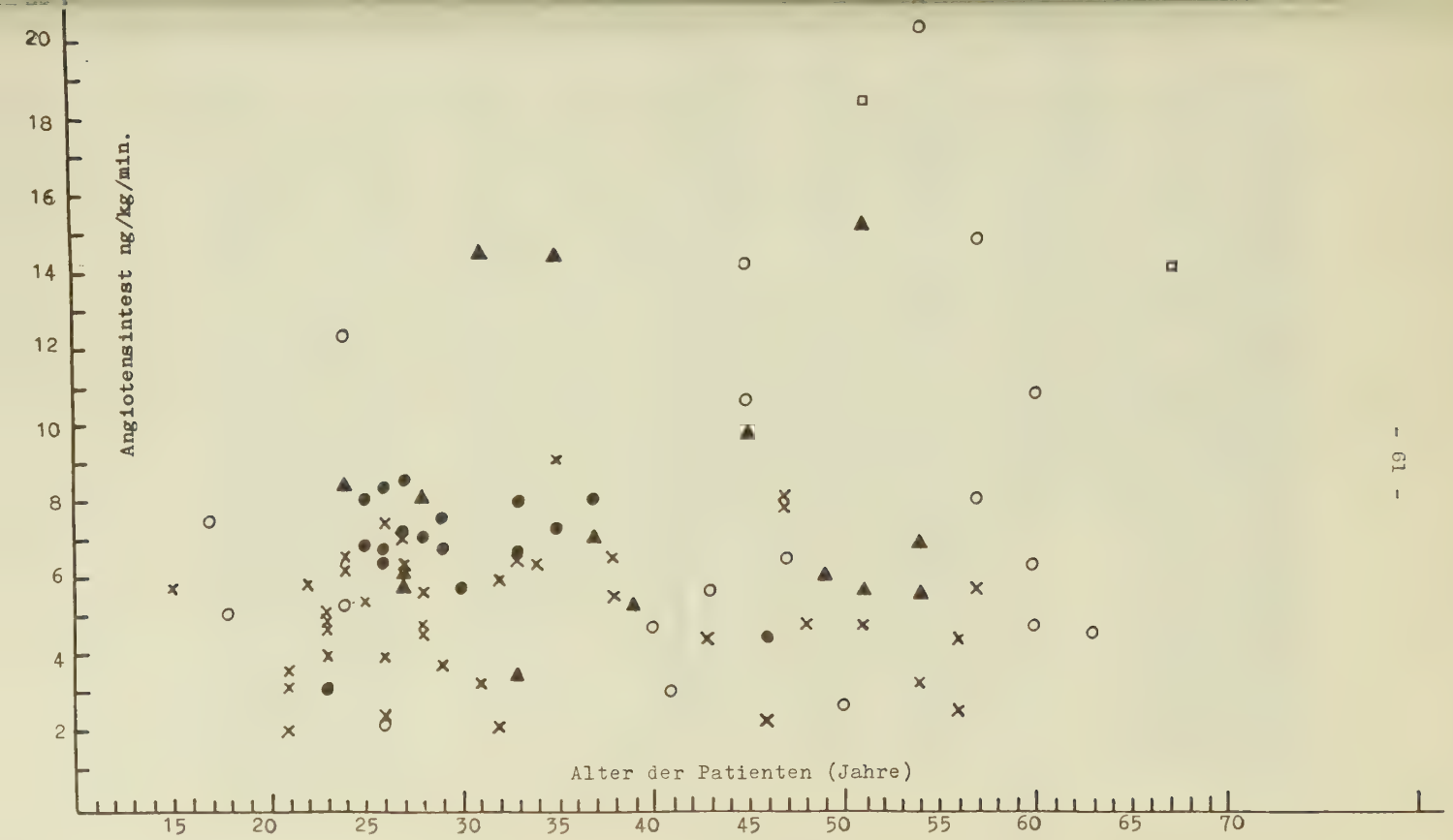


Abb.9.Beziehungen zwischen der Blutdruckwirkung von Angiotensin und dem Alter der Patienten.

Erläuterungen zu den Abbildungen 4 - 9:

Auf der Ordinate wurden jeweils die ermittelten Pressordosen Angiotensin in ng/kg/min aufgetragen. Auf der Abszisse finden sich die entsprechenden Meßwerte für die verglichenen Größen (Serumnatrium-Konzentration, Serumkalium-Konzentration, Kreatinin-Konzentration, arterieller Mitteldruck, Hypertonusdauer und Lebensalter).

Zeichenerklärung:
- ● Normotoniker
- ✕ beg.essent.Hypertoniker
- ✕ fortgeschr.essent.Hypertonien
- ▲ Hypertonien bei Nierenparenchymerkr.
- ○ Hypertonien bei Nierenarterienstenosen
- □ Lebercirrhosen mit Ascites

In keinem der Diagramme ist eine regelhafte Beziehung zwischen den verglichenen Größen zu erkennen. Lediglich beim Serumkalium (Abb.5) ist eine gewisse Tendenz zu verringerter Angiotensinempfindlichkeit bei niedrigen Kalium-Konzentrationen im Serum erkennbar. Statistisch ist diese Tendenz jedoch nicht zu sichern. (Korrelationskoeffizient $r = + o,o73$, $p => o,1$ ($n = 76$).
Auch die statistische Überprüfung einer fraglichen Korrelation zwischen der Natriumkonzentration im Serum und der Angiotensinempfindlichkeit erweist sich als nicht signifikant. ($r = + o,o416$, $p => o,1$ ($n = 88$)).

III. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Untersucher

In der Tabelle VI sind die von verschiedenen Autoren veröffentlichten Ergebnisse des Angiotensin II-Infusionstestes nach KAPLAN und SILAH mit den eigenen Ergebnissen verglichen worden.

Die in der Tabelle aufgeführten Mittelwerte der Angiotensin-Pressordosis sind von den Untersuchern teilweise nicht angegeben worden. Sie wurden aus den Einzelbefunden für den Vergleich mit den eigenen Ergebnissen berechnet. Da mehrere der erschienenen Arbeiten keine Einzelergebnisse beschrieben, ist die Übersicht unvollständig.

Aus der Gegenüberstellung geht hervor, daß sich die eigenen Befunde im wesentlichen mit den Erfahrungen der zum Vergleich herangezogenen Arbeitsgruppen decken. Alle Arbeiten deuten eine abnehmende Gefäßempfindlichkeit gegenüber exogen zugeführtem Angiotensin II in der Reihenfolge essentielle Hypertoniker - Normotoniker - Nierenarterienstenosen mit Hypertonie an, wenn auch die errechneten Mittelwerte gleicher Diagnose-Gruppen teilweise eine deutliche Diskrepanz aufweisen.
Die auch von mehreren anderen Untersuchern beobachtete teilweise erhebliche Überschneidung der Einzelwerte von Patienten unterschiedlicher Gruppenzugehörigkeit wurde durch eigene Beobachtungen bestätigt.

Beim Vergleich der in Tabelle VI nicht aufgeführte y-pertoniker mit Nierenparenchymerkrankungen fallen jedoch deutliche Unterschiede auf. Nach KAPLAN und SILAH (48, 49) sowie nach Untersuchungen von ALBRECHT und HEINECKE (67) war hier eine gesteigerte Angiotensinempfindlichkeit zu erwarten. Im Gegensatz dazu war nur bei 8 von insgesamt 15 Patienten des eigenen Kollektivs die Pressor -

Gruppe	n	AT-Test (ng)	MW (ng)	Autoren
Normoton.	18	6,o - 11,4	7,4	KAPLAN u.SIL
	13	2,6 - 7,6	4,5	HOCKEN u.KAR
	8	8,o - 14,o	1o,25	DEROT,GUEDON TRAD
	29	4 - 12	7,42	SIMMONS et a
	17	3,1 - 8,6	6,95	eigene Befun
Essent. Hyperton.	31	1,1 - 5,o	3,1	KAPLAN u.SIL
	53	1,2 - 12,2	6,o	HOCKEN u.KAR
	12	2,o - 1o,o	5,5	DEROT,GUEDON TRAD
	10	3,2 - 11,8	+)	D'AMICO, ROM NONI
	29	ca. 2 - 1o	5,5	SIMMONS et a
fix.ess.H.	12	ca. 1,5 - 5,5	4	ALBRECHT u. HEINECKE
beg.ess.H.	26	2,o - 9,2	5,2o	eigene Befun
fortgeschr. ess.Hypert.	13	1,1 - 8,2	4,86	eigene Befun
NA-Sten.	7	1o,8 - 16,o	13,7	HOCKEN u.KAR
	9	6,o - 13,5	8,4	KAPLAN u.SIL
	6	8,o - 24,o	13,5	DEROT,GUEDON TRAD
	6	11,4 - 2o,5	18,8	D'AMICO, ROM NONI
operiert	14	ca. 6,5 - 28,5	15,46	SIMMONS et a
nicht op.	11	ca. 5 - 21,5	1o,o5	SIMMONS et a
	9	ca. 4,5 - 25,5	14	ALBRECHT u. HEINECKE
	19	2,4 - 22,3	8,49	eigene Befun

+) Wegen fehlender Einzelergebnisse ist eine Berechnung des Mittelwertes nicht möglich

Tabelle VI

dosis kleiner als 6,5 ng/kg/min. Angiotensin II. Diese Befunde entsprechen Beobachtungen von COTTIER, DEROT sowie D'AMICO et al., die eine gesteigerte Gefäßempfindlichkeit bei Hypertonikern mit Nierenparenchymerkrankungen ebenfalls nicht nachweisen konnten. Viele Autoren (BRECKENRIDGE, WAX, MORGAN, BLAIR, D'AMICO und ROMAGNONI, SIMMONS sowie COTTIERT et al.) weisen übereinstimmend anhand falsch-positiver und falsch -negativer Ergebnisse auf die Unzuverlässigkeit der Gefäßreagibilität gegenüber exogen zugeführtem Angiotensin als differentialdiagnostisches Kriterium bei verschiedenen Hypertonieformen hin. Ein nach KAPLAN und SILAH atypisches Verhalten der Angiotensinempfindlichkeit wurde auch von uns bei einigen essentiellen Hypertonikern und bei zumindest zwei Patienten mit hämodynamisch wirksamer Nierenarterienstenose gesehen.

IV. Abschließende Beurteilung des Angiotensin-Infusionstestes nach KAPLAN und SILAH

Die Angabe von KAPLAN und SILAH, daß Patienten mit maligner oder renovasculärer Hypertonie auf eine Angiotensin II-Infusion regelmäßig mit einer geringeren Blutdruckerhöhung reagieren als Hochdruckkranke mit chronischen Nierenparenchymschäden und essentielle Hypertoniker ließ sich durch eigene Untersuchungen nur teilweise bestätigen. Zwar deutet sich bei unseren Ergebnissen beim Vergleich der Mittelwerte auch eine abnehmende vasopressorische Angiotensinwirkung in der Reihenfolge essentielle Hypertoniker - Normotoniker - Nierenarterienstenosen an. Aufgrund der Streubreite der Einzelbefunde und zahlreicher Ausnahmen von diesem Verhalten läßt sich eine diagnostisch verwertbare Regelhaftigkeit jedoch nicht bestätigen. Nur die Angiotensinempfindlichkeit unserer Gruppe der essentiellen Hypertoniker war gegenüber der bei Nor-

motonikern signifikant gesteigert. Ein signifikanter Unterschied der Gefäßreagibilität gegenüber Antiotensin II zwischen essentiellen Hypertonikern und Hochdruckpatienten mit Nierenarterienstenosen wurde nicht gesehen.
Bei Patienten mit chronischen Nierenparenchymerkrankungen und Hypertonie konnte im Gegensatz zu den Befunden von KAPLAN und SILAH keine gesteigerte Angiotensinempfind - lichkeit beobachtet werden. Die pressorische Wirkung einer Angiotensin-Infusion war bei diesen Patienten sehr unterschiedlich und erlaubte keine diagnostischen Rück - schlüsse auf die Genese der Hypertonie. Eine Abgrenzung dieser Patienten gegenüber essentiellen Hypertonikern und Hochdruckkranken mit Nierenarterienstenose ist nach den vorliegenden Befunden durch den Angiotensin-Infusionstest nicht möglich.

Auch die theoretische Grundlage des Tests ist anfechtbar. Ein erhöhter Plasma-Renin-Spiegel erlaubt nicht unbedingt den Rückschluß auf eine renovasculäre Hypertonie.
Verschiedene Faktoren sind beschrieben, die einen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität verursachen:
eine negative Natrium-Bilanz (79), z.B. nach Chlorothiazidgabe (8o), die Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens (81), körperliche Belastung (39) und Orthostase (81).
Nach GENEST (73) läßt sich ein durch Natrium-Mangel induzierter Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität im Serum durch eine gleichzeitige Albumin-Infusion verhindern. Die pathophysiologischen Veränderungen, die eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Mechanismus bewirken können, sind also nicht auf eine Minderdurchblutung der Nieren infolge organischer Schäden beschränkt. Die Kenntnis der multifaktoriellen Beeinflussung der Renin-Sekretion erlaubt bei erhöhtem Plasma-Renin daher nur nach sicherem Aus - schluß der bisher bekannten zusätzlichen Faktoren einen

Rückschluß auf die Ursache einer Hyperreninämie bei Nierenarterienstenose. Daß trotzdem ein vermehrtes Plasma - Renin nicht unbedingt mit der pressorischen Wirkung einer Nierenarterienstenose gleichzusetzen ist, beweisen zahlreiche Operationsmißerfolge bei Hyperreninämie. Andererseits sind Hypertoniker mit Nierenarterienstenose und normalem Plasma-Renin erfolgreich operiert worden (44).
Darüberhinaus ist der Nachweis einer Hyperreninämie durch eine abgeschwächte pressorische Angiotensin-Wirkung umstritten. Mehrere Autoren (57,58,82) haben eine ungenügende Korrelation zwischen Plasma-Renin-Spiegel und Angiotensinempfindlichkeit der Gefäße beschrieben. Zu den bisher bekannten Faktoren, die unabhängig von der Höhe der Plasma-Renin-Konzentration eine Abschwächung der pressorischen Wirkung einer Angiotensin II-Infusion verursachen können, gehören eine negative Natrium-Bilanz (48, 52,53,54) und eine negative Kalium-Bilanz (53,55). Die geringe Korrelation zwischen Plasma-Renin und Angiotensinempfindlichkeit sowie eine von einigen Autoren (58,71) mehrfach beschriebene ungenügende Reproduzierbarkeit des KAPLAN'schen Testes trotz konstanter Bedingungen macht darüberhinaus die Abhängigkeit der Angiotensinempfindlichkeit von zusätzlichen noch unbekannten Faktoren wahrscheinlich.
Der absolut sichere Nachweis der pressorischen Wirksamkeit einer Nierenarterienstenose kann bisher nur durch einen postoperativen Blutdruckabfall erbracht werden.

Die von KAPLAN und SILAH angegebene Pressordosis Angiotensin II von 6,5 ng/kg/min kann nicht als diagnostisch verläßlicher Grenzwert für die Differentialdiagnose verschiedener Hypertonieformen bestätigt werden. Dieser Grenzwert kann nach eigenen Untersuchungen in Einzelfällen sowohl

von Patienten mit renovasculärer Hypertonie unterschritten wie auch von essentiellen Hypertonikern überschritten werden. Bei 5 unserer 39 Patienten mit essentieller Hypertonie war der Angiotensinbedarf größer als 6,5 ng/kg/min. Der höchste Wert lag bei 9,2 ng/kg/min. Andererseits war die Angiotensinempfindlichkeit bei mindestens 2 der Patienten mit hämodynamisch wirksamer Nierenarterienstenose relativ hoch und entsprach dem Mittelwert der Patienten mit essentieller Hypertonie. In beiden Fällen konnte später operativ eine Blutdrucksenkung erzielt werden. Eine Pressordosis unter 6,5 ng/kg/min schließt also die hämodynamische Wirksamkeit einer Nierenarterienstenose und damit ihre ursächliche Bedeutung für die Entstehung der Hypertonie nicht aus.
Ebensowenig ist die hämodynamische Wirksamkeit einer Nierenarterienstenose durch einen Angiotensinbedarf von mehr als 6,5 ng/kg/min gesichert. Neben den Ergebnissen der seitengetrennten Nierenfunktionsprüfungen berechtigt das Blutdruckverhalten von Patienten mit maligner Hypertonie unter einer Angiotensininfusion zu dieser Feststellung. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern beschreiben KAPLAN und SILAH bei malignen Hypertonien verschiedener Genese eine abgeschwächte Angiotensinwirkung. Dadurch bleibt die Frage nach der hämodynamischen Wirksamkeit einer nachgewiesenen Nierenarterienstenose bei der malignen Hypertonie unbeantwortet.
Die Problematik bei der Interpretation des Angiotensin-Infusionstestes soll folgender Fall veranschaulichen:

> Bei der 46-jährigen Patientin Ir.R. bestand bei röntgenologisch gesicherter linksseitiger Nierenarterienstenose eine Hypertonie mit RR-Werten um 175/12o mm Hg.
> Nach Befunden der seitengetrennten Clearance-Untersuchungen war die Stenose als hämodynamisch unwirksam anzusehen. Der Angiotensin-Infusionstest sprach jedoch wiederholt mit 1o,7 bzw. 14,3 ng/kg/min für eine hämodynamische Wirksamkeit der Nierenarterienstenose. Nach einem Jahr war der Blutdruck auf

25o/14o mm Hg angestiegen. Die Augenhintergrundspiegelung zeigte jetzt einen Fundus hypertonicus III (Keith und Wagner). Es bestand eine Einschränkung der Nierenfunktion mit einem Serum-Kreatinin von 2,1 mg%.

Retrospektiv ist zu vermuten, daß die verminderte Gefäßempfindlichkeit gegenüber einer Angiotensin-Infusion in diesem Fall durch die maligne Verlaufsform der Hypertonie bedingt war, noch bevor diese klinisch erkennbar war. Träfe diese Überlegung zu, dann würde die diagnostische Aussagekraft des KAPLAN'schen Testes bei Nierenarterienstenosen weiter eingeschränkt werden.

Nach eigenen Erfahrungen muß der von KAPLAN und SILAH angegebene Angiotensin-Infusionstest daher wie folgt interpretiert werden:
Eine Pressordosis Angiotensin II von mehr als 9,o ng/kg/min schließt bei Hochdruckpatienten mit großer Wahrscheinlichkeit eine benigne essentielle Hypertonie aus, beweist jedoch nicht gleichzeitig die hämodynamische Wirksamkeit einer bestehenden Nierenarterienstenose. Ebensowenig ist eine operativ heilbare renovasculäre Hypertonie durch eine Pressordosis Angiotensin II unter 9,o ng/kg/min auszuschließen. Die Angiotensinempfindlichkeit von Hochdruckkranken mit Nierenparenchymschäden ist im Vergleich zu Normotonikern meist normal oder erniedrigt. Sie erlaubt keine diagnostischen Rückschlüsse auf die Genese der Hypertonie.
Die mitgeteilten Erfahrungen mit dem Test von KAPLAN und SILAH machen eine vorsichtige Bewertung seiner Ergebnisse erforderlich. Er ist kein sicheres diagnostisches Kriterium bei der Differentialdiagnose verschiedener Hypertonieformen und kann andere Untersuchungen, insbesondere die seitengetrennten Nierenfunktionsprüfungen beim arteriographischen Nachweis einer Nierenarterienstenose, nicht ersetzen. Auch für die Indikationsstellung zur Nierenarteriographie ist er unzuverlässig, wie Fälle mit einer

erhöhten Gefäßempfindlichkeit gegenüber einer Angiotensin II-Infusion trotz hämodynamischer Wirksamkeit einer bestehenden Nierenarterienstenose beweisen. Die Zweifel anderer Nachuntersucher am Wert dieser Methode als Suchtest zum Auffinden renovasculärer, operativ heilbarer Hypertonien, erscheinen berechtigt.

Zusammenfassung

Experimentelle Untersuchungen von GOLDBLATT et al.(1) haben gezeigt, daß eine Stenosierung der Nierenarterien einen Hochdruck erzeugen kann. 3-6 % (12) aller Hypertonien werden auf eine renovasculäre Genese zurückgeführt. In etwa 7o % der Fälle kann mit einer operativen Heilung oder Besserung der Hypertonie gerechnet werden (11,12). Die Operationssterblichkeit wird mit 6-8 % angegeben.

Voraussetzung für eine erfolgreiche operative Therapie eines Hypertonus bei Nierenarterienstenosen ist der Nachweis der pressorischen Wirksamkeit der Stenose. Untersuchungen von HOLLEY et al.(33) sowie von EYLER et al. (32) zeigen, daß der morphologische Nachweis einer Nierenarterienstenose durch die Arteriographie nicht genügt, um eine kausale Beziehung zwischen der Nierenarterienstenose und einer bestehenden Hypertonie zu beweisen, da auch bei Normotonikern häufig Stenosen der Nierenarterien gefunden werden. Die Diagnose der renovasculären Hypertonie ist nur dann möglich, wenn die pressorische Wirksamkeit einer Nierenarterienstenose nachgewiesen werden kann. Bisher kann jedoch dieser Nachweis durch keine Untersuchung sicher erbracht werden. Daher entscheidet erst das Operationsergebnis über die Pathogenese eines Hochdrucks bei Nierenarterienstenosen.
Dadurch hat sich ein großes Problem ergeben. Die bisherigen gezielten Untersuchungen (Arteriographie, seitengetrennte Nierenfunktionsproben, Plasma-Renin-Bestimmungen - evtl. separat im Nierenvenenblut) sind sehr aufwendig und daher als Suchtest für renovasculäre Hypertonien wenig geeignet. Die Treffsicherheit der weniger aufwendigen Untersuchungsmethoden (iv.-Pyelogramm und Radiorenogramm) ist zu gering.

1964 haben KAPLAN und SILAH (48,49) den weniger aufwendigen Angiotensin-Infusionstest beschrieben. Er wurde von den Autoren als Suchtest zum Auffinden renovasculärer, operativ heilbarer Hypertonien vorgeschlagen. Bei dieser Untersuchung wird den Patienten synthetisches Angiotensin II-Amid infundiert und die Dosis ermittelt, die einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks um 2o mm Hg bewirkt. Die dazu benötigte Angiotensinmenge wird als Pressordosis in ng/kg/min angegeben.
Nach KAPLAN und SILAH zeichnen sich Patienten mit pressorisch wirksamen Nierenarterienstenosen im Vergleich mit Patienten mit essentieller Hypertonie durch eine signifikant herabgesetzte Gefäßempfindlichkeit gegenüber einer Angiotensin-Infusion aus.

Inzwischen haben mehrere Autoren über ihre Erfahrungen mit dem Angiotensin-Infusionstest nach KAPLAN und SILAH berichtet. Der Wert dieser Untersuchungsmethode wird sehr unterschiedlich beurteilt. Wir wollten daher ein eigenes Urteil über die Brauchbarkeit des Testes nach KAPLAN und SILAH für die Diagnostik in einem Hypertoniezentrum gewinnen.

Seit 1965 wurden an der II.Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin 17 Normotoniker, 73 Hypertoniker unterschiedlicher Hochdruckgenese (essentielle Hypertoniker, Patienten mit Hypertonus und Nierenparenchymerkrankungen und Hochdruckkranke mit Nierenarterienstenosen) und 3 Patienten mit hydropischer Lebercirrhose mit der von KAPLAN und SILAH vorgeschlagenen Methode untersucht.

Die Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen von KAPLAN und SILAH, daß Patienten mit essentieller Hypertonie gegenüber Normotonikern eine signifikante Steigerung der Angiotensinempfindlichkeit aufweisen.

Eine verminderte vasopressorische Wirkung einer Angiotensin II-Infusion wurde dagegen nur bei ca. der Hälfte der Hochdruckkranken mit Nierenarterienstenose des eigenen Kollektivs beobachtet.
Der Mittelwert der Angiotensin-Pressordosis dieser Patienten lag zwar mit 8,49 ng/kg/min über dem Mittelwert der Gruppe der essentiellen Hypertoniker (5,2o ng/kg/min bei den labilen bzw. 4,86 ng/kg/min bei den fixierten essentiellen Hypertonien), es bestand jedoch eine breite Streuung der Einzelwerte von 2,4 bis 22,3 ng/kg/min.
Bei diesen Befunden muß allerdings berücksichtigt werden, daß die hämodynamische Wirksamkeit der Nierenarterienstenosen nicht bei allen Patienten unseres Kollektivs bewiesen war.
Bei 2 Hochdruckkranken mit hämodynamisch wirksamer Nierenarterienstenose konnte jedoch die Aussagekraft des Tests nach KAPLAN und SILAH durch eine spätere erfolgreiche Operation kontrolliert werden. Diese beiden Patienten (Tabelle V, Pat.Nr.1 und Nr.4) benötigten mit 4,9 und 5,2 ng/kg/min Pressordosen, die dem Mittelwert der essentiellen Hypertoniker entsprachen. Nach dem Ergebnis des Angiotensin II-Infusionstestes war die Nierenarterienstenose in beiden Fällen also als pressorisch unwirksam anzusehen. Dagegen konnte durch eine Nephrektomie bzw. durch eine Resektion des betreffenden unteren Nierenpols bei Segmentarterienstenose bei diesen Patienten eine Senkung des Blutdrucks erzielt werden.

Bei Hypertonikern mit Nierenparenchymerkrankungen war die Angiotensinempfindlichkeit im Gegensatz zu den Befunden von KAPLAN und SILAH meist normal oder größer als bei Normotonikern. Signifikante Unterschiede zu anderen Gruppen bestanden nicht.

Bei allen untersuchten Kollektiven bestand eine erhebliche Streubreite der Einzelbefunde mit Überschneidungen der Werte verschiedener Gruppen. Daher war im Einzelfall die diagnostische Aussagekraft des Angiotensin-Infusionstestes zu gering. Der Nachweis der pressorischen Wirksamkeit einer Nierenarterienstenose bei Patienten mit maligner Hypertonie ist durch den Test nicht möglich, da bei allen Kranken mit maligner Hypertonie eine verminderte Angiotensinempfindlichkeit besteht.
Nach den Befunden von KAPLAN und SILAH ist bei einer Angiotensin-Pressordosis über 6,5 ng/kg/min eine renovasculäre Hypertonie anzunehmen, wenn kein maligner Hypertonus vorliegt. Nach unseren Erfahrungen kann dieser Grenzwert sowohl von essentiellen Hypertonikern überschritten wie auch von Hypertonikern mit pressorisch wirksamer Nierenarterienstenose unterschritten werden. Ein Angiotensinbedarf unter 6,5 ng/kg/min schließt den Erfolg einer Operation bei Hochdruckkranken mit Nierenarterienstenose nicht aus. Die Ergebnisse des Angiotensin-Infusionstestes müssen nach unseren Erfahrungen vorsichtiger interpretiert werden:
Bei einer Pressordosis über 9,o ng/kg/min liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine benigne essentielle Hypertonie nicht vor. Eine Pressordosis unter 9,o ng/kg/min schließt jedoch eine pressorisch wirksame Nierenarterienstenose nicht aus. Nach unseren Erfahrungen ist der Test als Suchtest zum Auffinden einer pressorisch wirksamen Nierenarterienstenose bei Hypertonikern und als prognostischer Test hinsichtlich des Operationserfolges bei renovasculären Hypertonien unzuverlässig.
Der Test nach KAPLAN und SILAH kann die Nierenarteriographie und seitengetrennte Clearance-Untersuchungen zum Nachweis renovasculärer, operativ heilbarer Hypertonien nicht ersetzen. Die Indikation zu diesen Untersuchungen sollte nicht vom Ausfall des Angiotensin-Infusionstestes abhängig gemacht werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. GOLDBLATT,H., J.LYNCH, R.F.HANZAL and W.W.SUMMERVILLE

Studies on experimental hypertension:I. The production of persistant elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia

J.exp.Med. 59, 347, 1934

2. SKINNER,S.L., J.W.McCUBBIN and I.H.PAGE

Renal baroceptor control of renin secretion

Science 141, 814, 1963

3. SKINNER,S.L., J.W.McCUBBIN and I.H.PAGE

Control of reninsecretion

Circulat.Res. 15, 64, 1964

4. TOBIAN,L.

Relationship of juxtaglomerular apparatus to renin and angiotensin

Circulation 25, 189, 1962

5. TIGERSTEDT,R. und P.G.BERGMANN

Niere und Kreislauf

Skand.Arch.Physiol. 8, 223, 1898

6. PAGE,I.H., O.M.HELMER

Crystalline pressor substance (angiotensin) resulting from reaction between renin and reninactivator
J.exp.Med. 71, 29, 194o

7. FASCIOLO,J.C., L.F.LELOIR, J.M.MUNOZ and E.BRAUN-MENDEZ

On the specificity of renin

Science 92, 554, 194o

8. RUBIN,I., H.OLESEN and E.CAMP

Molecular weight of renin determined by Sephadex G-200 Gelfiltration

Acta Chem.Scand. 2o, 2747, 1966

9. SKEGGS,L.T., R.R.KAHN and N.P.SHUMWAY
The preparation and function of the hypertensin converting enzyme
J.exp.Med. 1o3, 295, 1956

10. BUTLER,A.M.
Chronic pyelonephritis and arterial hypertension
J.clin.Invest. 16, 889, 1937

11. WEHLING,H. und H.H.WENDENBURG
Bedeutung und Indikation der angiographischen Nierendiagnostik beim Bluthochdruck
Med.Welt 48, 2595, 1966

12. HALLWACHS,O., M.ZIEGLER und K.zum WINKEL
Radioisotopenverfahren, seitengetrennte Nierenfunktionsprüfungen und Angiotensin-Infusionstest bei Hochdruckkranken mit Nierenarterienstenosen
Urologe 6, 22, 1967

13. HEBERER,G., R.RAU und H.H.LÖHR
Aorta und große Arterien
Springer Berlin-Heidelberg-New York 1966

14. DeBAKEY,G., G.C.MORRIS jr., E.S.CRAWFORD and D.A.COOLEY
Surgical considerations of renal Hypertension
J.cardiovasc.Surg. 2, 435, 1961

15. POUTASSE,E.F.
Surgical treatment of renal hypertension:Results in patients with occlusive lesions of renal arteries
J.Urol. 82, 4o3, 1959

16. HEJNAL,J., L.HEJHAL, P.FIRT and V.MICHAL
Surgical management of vasorenal hypertension
J.cardiovasc.Surg. 6, 4oo, 1965

17. MORRIS,G.C., M.E.DeBAKEY, E.S.CRAWFORD and D.A.COOLEY
Experience with 25o renal artery reconstructive procedures for hypertension or renal failure
Circulation 27, 346, 1963

18. SCOTT,R.jr., G.C.MORRIS, F.BRANTLEY SCOTT, H.M.SELZMAN and J.R.FESTE

The diagnostic approach to renovascular hypertension

J.Urol. 86, 31, 1961

19. SCHEITLIN,W., H.SCHWARZ und H.SENNING

Diagnostische und therapeutische Erfahrungen bei 18 operierten Fällen von renal-vasculärer Hypertonie

Verh.dtsch.Ges.Urol.1965
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 749,1966

20. KIRKENDALL,W.M., A.E.FITZ and M.S.LAWRENCE

Renal hypertension - diagnosis and surgical treatment

New Engl.J.Med. 276, 179, 1967

21. BROWN,J.J., K.OWEN, W.S.PEART, J.I.S.ROBERTSON and D.SUTTON

The diagnosis and treatment of renal artery stenosis

Brit.med.J.2, 327, 196o

22. NEUGEBAUER,J. und G.HEYN

Beitrag zum vasorenalen Hypertonus

Zschr.Inn.Med. 22, 2o8, 1967

23. KENNEDY,A.C., R.G.LUKE, J.D.BRIGGS and W.BARR STIRLIN

Detection of renovascular hypertension

Lancet II 963, 1965

24. SIGGERS,R.L.

Early physiologic nephro-urography as a test of kidney function

Radiology 77, 452, 1961

25. KAUFMANN,J.J. and M.H.MAXWELL

Surgery for renovascular hypertension

J.amer.med.Ass. 19o, 7o9, 1964

26. DUSTAN,H.P. and I.H.PAGE

Renal hypertensive suspect clinical characteristics

Amer.J.Surg. 1o7, 35, 1964

27. POUTASSE, E.F.
Occlusive renal artery disease and hypertension
J.amer.med.Ass. 178, 1078, 1961

28. WILSON,L., H.P.DUSTAN, I.H.PAGE and E.F.POUTASSE
Diagnostic of renal artery lesions
Arch.intern.Med. 112, 270, 1963

29. BURBANK,M.K., J.C.HUNT, W.N.TAUXE and F.T.MAHER
Radioisotopic renography
Circulation 27, 328, 1963

30. SCHOLLMEYER,P.,H.NIETH, J.GEYER, D.SCHOEN und U.FEINE
Vergleichende Betrachtung über Indikation und Aussagekraft verschiedener Untersuchungsmethoden zur Erfassung von Nierenarterienstenosen
Verh.dtsch.Ges.f.Kreislauffrschg. 33, 129, 1967

31. STEWART,B.H. and T.P.HAYNIE
Critical appraisal of renogramm in renovascular disease
J.amer.med.Ass 180, 454, 1962

32. EYLER,W.R., M.D.CLARK, J.E.GARMAN, R.L.RIAN and D.E.MEININGER
Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenoses in patients with and without hypertension
Radiology 78, 879, 1962

33. HOLLEY,K.E., J.C.HUNT, A.L.BROWN, O.K.KINCAID and S.G.SHEPS
Renal artery stenosis - a clinical-pathologic study in normotensive and hypertensive patients
Amer.J.Med. 37, 14, 1964

34. SELDINGER,S.I.
Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography
Acta radiol.(Stockh.) 39, 368, 1953

35. DIEMEL,H. und H.G.SCHMITZ-DRÄGER
Komplikationen der abdominellen Aortographie
Radiologe,Berl. 2, 54, 1968

36. BROWN,J.J., D.L.DAVIES, A.F.LEVER and J.I.S. ROBERTSON

Variations in plasma-renin concentration in several physiological and pathological states

Canad.med.Ass.J. 9o, 21o, 1964

37. BOUCHER,R., R.VEYRAT, J.De CHAMPLAIN and J.GENEST

New procedures for measurements of human plasma angiotensin and renin activity levels

Canad.med.Ass.J. 9o, 194, 1964

38. GENEST,J., R.BOUCHER, J.De CHAMPLAIN, R.VEYRAT, M.CHRETIEN, P.BIRON, G.TREMBLAY and P.CARTIER

Studies on the renin-angiotensin system in hypertensive patients

Canad.med.Ass.J. 9o, 163, 1964

39. HEINTZ,R. und W.LOTZ

Reninaktivität im Plasma bei normalem, erhöhtem und erniedrigtem Blutdruck

Dtsch.med.Wschr. 23, 1o74, 1966

40. WEIDMANN,P. und W.SIEGENTHALER

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei hypertensiven Zuständen

Dtsch.med.Wschr. 43, 1953, 1967

41. LINDER,F., O.HALLWACHS und E.ROTH

Chirurgische Aspekte der Hypertoniebehandlung

Dtsch.med.J. 16, 576, 1968

42. HEBERER,G.

Chirurgische Therapie bei nephrogenen Hochdruckkrankheiten

Verh.Dtsch.Ges.Kreislauffrschg. 33, 73, 1967

43. SCHACHT,R.A., J.CONWAY and B.H.STEWARD

Split renal function studies in hypertension

Arch.intern.Med. 119, 588, 1967

44. MEYER,Ph., J.ECOIFFIER, J.M.ALEXANDRE, C.DEVAUX, L.GUIZE, J.MENARD, P.BIRON and P.MILLIEZ

Prognostic value of plasma renin activity in renovascular hypertension

Circulation 36, 57o, 1967

45. WINER,B.M., W.F.LUBBE, M.SIMON and J.A.WILLIAMS
Renin in the diagnosis of renovascular hypertension
J.amer.med.Ass. 202, 139, 1967

46. HELMER,O.M. and W.E.JUDSON
Quantitative determination of renin in plasma of patients with arterial hypertension
Circulat.Res. 17, 438, 1965

47. MICHELAKIS,A.M., J.H.FOSTER, G.W.LIDDLE, R.K.RHAMY, O.KUCHEL and R.D.GORDON
Measurement of renin in both renal veins
Arch.intern.Med. 120, 444, 1967

48. KAPLAN,N.M. and J.G.SILAH
The effect of angiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease
J.clin.Invest. 43, 659, 1964

49. KAPLAN,N.M. and J.G.SILAH
The angiotensin-infusion test:
a new approach to the differential diagnosis of renovascular hypertension
New Engl.J.Med. 271, 536, 1964

50. BOCK,K.D. and F.GROSS
Renin and angiotensin tachyphylaxis
Circulat.Res. 9, 1044, 1961

51. DAY,M.D., J.W.McCUBBIN and I.H.PAGE
Limited hypertensive effect of infusion of angiotensin
Amer.J.Physiol. 209, 264, 1965

52. AMES,R.P., A.J.BORKOWSKI, A.M.SICINSKI and J.H.LARACH
Prolonged infusions of angiotensin II and norepinephrine and blood pressure, electrolyte balance, and aldosterone and cortisol secretion in normal man and in cirrhosis with ascites
J.clin.Invest. 44, 1171, 1965

53. REID,W.D. and J.H.LARAGH
Sodium and potassium intake,blood pressure,and pressor response to angiotensin
Proc.Soc.exp.Biol.,NY, 120, 26, 1965

54. VEYRAT,R., J.De CHAMPLAIN, R.BOUCHER and J.GENEST

Measurement of human arterial renin activity in some physiological and pathological states

Canad.med.Ass.J. 9o, 215, 1964

55. ROSEMANN,R.H., S.C.FREED and M.FRIEDMANN

The peripheral vascular reactivity of potassium deficient rats

Circulation 5, 412, 1952

56. SCHWARTZ,J., R.BLOCH, F.DESAULLESet J.L.IMBS

L'angiotensine et son action vasopressive. II.- Action de l'angiotensine chez l'homme normal et hypertendú

Path.Biol. 15, 653, 1967

57. VEYRAT,R., H.R.BRUNNER, E.L.MANNING und A.F.MÜLLER

Vergleich der Resultate des Angiotensintestes nach Kaplan und Silah und der Plasmareninaktivität beim Menschen

Verh.dtsch.Ges.Urol. 1965
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 218,1966

58. COTTIER,P., R.WETTSTEIN, R.VEYRAT und F.REUBI

Die Bedeutung des intravenösen Hypertensintestes nach Kaplan und Silah für die Diagnose der renovasculären Hypertonie

Verh.dtsch.Ges.Urol. 1965
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 198,1966

59. BARTTER,F.C., P.PRONOVE, J.GILL and R.C.McCARDLE

Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis

Amer.J.Med. 33, 811, 1962

60. BRECKENRIDGE,A.
Angiotensin infusion test

Lancet II, 2o9, 1965

61. WAX,S.H.

Diagnosis of renovascular hypertension (letter to the editor)

Lancet I, 163, 1965

62. MORGAN,T.
Angiotensin infusion
Lancet I, 1222, 1965

63. BLAIR,A.A.D.
Angiotensin infusion
(letter to the editor)
Lancet II, 856, 1965

64. SIMMONS,J.L., R.W.PAYNE, H.AJZEN and J.W.WOODS
The angiotensin infusion test
J.Urol. 96, 115, 1966

65. ZIEGLER,M.
Der Angiotensin-Infusionstest bei der renalen Hypertonie
Verh.dtsch.Ges.Urol. 1965
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 224,1966

66. NICOTERO,J.A., S.E.MOUTSOS, E.PARAZ-STABLE, H.E.TURRIAN and A.P.SHAPIRO
Diagnostic and physiologic implications of the angiotensin infusion test
New Engl.J.Med. 274, 1464, 1966

67. ALBRECHT,K.F. und G.HEINECKE
Die Bedeutung des Angiotensin-Infusions-Tests für die Diagnostik des renalen Hochdrucks
Verh.dtsch.Ges.Urol.1965
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 54, 1966

68. KANN,H., C.A.PIERACH und S.HÄNZE
Über den diagnostischen Wert des Angiotensin-Infusions-Testes
Med.Klin. 62, 324, 1967

69. D'AMICO,G. e M.ROMAGNONI
Utilità del test di infusione dell'angiotensina (test di Kaplan e Silah) per la diagnosi dell'ipertensione reno-vascolare
Minerva med. 56, 4235, 1965

70. DÉROT,M., J.GUÉDON et J.TRAD
Renseignements fournis par le test a l'angiotensine de Kaplan dans l'exploration des hypertensions d'origine rénale
J.Urol.Néphrol. 70, 723, 1964

71. HOCKEN,A.G. and R.M.KARK
Angiotensin infusion test
Lancet II, 988, 1965

72. STAMEY,T.A.
The diagnosis of curable unilateral renal hypertension by ureteral catheterization
Postgrad.Med. 29, 496, 1961

73. GENEST,J.
Symposium über renovasculäre Hypertonie
Arzneimittelforsch. 17, 1065, 1967

74. MORRIS,G.C.jr., M.E.DeBAKEY, E.S.CRAWFORD, D.A.COOLEY, and L.C.C.ZANGER
Late results of surgical treatment for renovascular hypertension
Surg.Gynec.Obstet. 122, 1255, 1966

75. BROWN,J.J., D.L.DAVIES, A.F.LEVER, J.I.S.ROBERTSON, and M.TREE
The estimation of renin in human plasma
Biochem.J. 93, 594, 1964

76. BROWN,J.J., D.L.DAVIES, A.F.LEVER, and J.I.S.ROBERTSON
Plasma renin concentration in human hypertension. II. Renin in relation to aetiology
Brit.med.J.2, 1215, 1965

77. HOWARD,J.E., M.BERTHRONG, D.M.GOULD, and E.R.YENDT
Hypertension resulting from unilateral renal vascular disease and its relief by nephrectomy
Bull.Johns Hopk.Hosp. 94, 51, 1954

78. RAPOPORT,A.
Modification of the "Howard-Test" for the detection of renal artery obstruction
New Engl.J.Med. 263, 1159, 1960

79. BROWN,J.J., D.L.DAVIES, A.F.LEVER, and J.I.S.ROBERTSON
Influence of sodium depletion on plasma renin in man
Lancet II, 278, 1963

80. BROWN,J.J., D.L.DAVIES, A.F.LEVER, and J.I.S.ROBERTSON

The control of plasma renin concentration

Verh.dtsch.Ges.Urol. 1965
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 44, 1966

81. GROSS,F., H.BRUNNER und M.ZIEGLER

Renin-angiotensin system, aldosterone, and sodium balance

Recent Progr.Hormone Res. 21, 119, 1965

82. FITZ,A.E., M.R.VALENCA, and W.M.KIRKENDALL

Angiotensin infusion test (AIT) in normal and hypertensive subjects

Clin.Res. 13, 2o6, 1965

83. GENEST,J., J.De CHAMPLAIN, R.VEYRAT, E.KOIW, and R.BOUCHER

The activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive and hydropic diseases

Verh.dtsch.Ges.Urol. 1965
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 152, 1966

Herrn Professor Dr.M. S c h w a b
danke ich für die Überlassung des
Themas.
Herrn Dr.W. O e l k e r s bin ich
für seine Unterstützung bei der Durch-
führung der Untersuchungen ebenfalls
zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 3.November 1936 wurde ich als Sohn des Rektors Wilhelm Langholz und seiner Ehefrau Meta, geborene Stech, in Wittenberge/Prignitz geboren. Nach Abschluß der Volksschule besuchte ich dort die Oberschule, an der ich 1955 die Reifeprüfung bestand.
1956 erwarb ich durch erfolgreichen Abschluß eines Sonderlehrganges für Ostabiturienten in Westberlin die Anerkennung meines Reifezeugnisses.
Zum Wintersemester 1956/57 nahm ich an der Freien Universität Berlin das Medizinstudium auf. Im Wintersemester 196o/61 immatrikulierte ich mich an der Christian Albrecht Universität Kiel. Dort bestand ich am 31.Oktober 1961 die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Semester absolvierte ich wieder an der Freien Universität Berlin. Im Wintersemester 1964/65 legte ich vor dem Prüfungsausschuß der Freien Universität Berlin die ärztliche Prüfung ab. Nach Abschluß der Medizinalassistentenzeit an Berliner Kliniken erhielt ich am 13.Mai 1967 die ärztliche Approbation.
Seit dem 1.Juni 1967 bin ich als Assistenzarzt im Städtischen Krankenhaus Berlin-Hohengatow tätig.